



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**EVOLUCIÓN EN EL DESCUBRIMIENTO Y
DESARROLLO DE FÁRMACOS ANTIVIRALES**

Autor: Nuria Santacruz Molina

Tutor: Carmen Pedregal Freire

Convocatoria: Febrero 2018

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	3
2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	3
2.1. Comienzo de la era de los fármacos antivirales	3
2.2. Elementos clave en el descubrimiento de fármacos antivirales	4
2.3. Situación actual	5
3. OBJETIVOS.....	6
4. METODOLOGÍA	6
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	6
5.1. Fármacos activos frente a retrovirus (VIH).....	6
5.2. Fármacos activos frente al virus de la hepatitis C (VHC).....	8
5.3. Fármacos activos frente al virus de la hepatitis B (VHB).....	12
5.4. Fármacos activos frente a herpesvirus (HSV, VZV y HCMV).....	12
5.5. Fármacos activos frente al virus de la gripe	14
5.6. Fármacos activos frente al virus del papiloma humano (HPV).....	16
5.7. Fármacos activos frente al virus respiratorio sincitial (RSV)	17
6. CONCLUSIONES	17
7. BIBLIOGRAFÍA.....	18
ANEXO.....	18

1. RESUMEN

El comienzo de la farmacología antiviral transcurrió de forma lenta y apenas con éxito, pero, tras 50 años de descubrimientos y desarrollo, en la actualidad se cuenta con alrededor de 90 fármacos antivirales. Dichos fármacos están encaminados al tratamiento de 9 enfermedades infecciosas humanas: VIH, VHC, VHB, virus influenza, HSV, HPV, RSV, VZV y CMV. Desde que en 1959 se descubriese el primer fármaco antiviral, la yododesoxiuridina, elementos clave, tales como el descubrimiento de la ribavirina o el aciclovir, han facilitado el avance y el progreso en la terapia antiviral. Por otro lado, otro acontecimiento fundamental fue el descubrimiento de la zidovudina, el primer agente antirretrovirus. Este hecho marcó el inicio de la búsqueda de fármacos activos frente a la transcriptasa inversa viral, lo que dio lugar a la aparición, más tarde, de grandes grupos de antivirales. Estos agentes antivirales se pueden clasificar en 13 grupos funcionales: análogos 5-sustituídos de 2'-desoxiuridina, análogos de nucleósidos, análogos de pirofosfato, inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (NRTI), inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (NNRTI), inhibidores de la proteasa (IP) (del VIH y del VHB), inhibidores de la integrasa, inhibidores de la fusión, análogos de guanosina acíclicos, análogos de nucleósidos acíclicos fosfonatos (ANP), inhibidores de la proteína NS5A y de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores del virus influenza y, por último, interferones, inmunoestimuladores, oligonucleótidos e inhibidores antimetabólicos. A pesar de estos importantes avances, hoy día, existen numerosos fármacos que se encuentran en fases de desarrollo preclínico o clínico para el tratamiento de multitud de enfermedades emergentes.

2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

2.1. COMIENZO DE LA ERA DE LOS FÁRMACOS ANTIVIRALES

La era de la farmacología antiviral tuvo un comienzo lento y sin éxito ya que los primeros compuestos con actividad antiviral descubiertos fueron las tiosemicarbazonas, entre las que destaca la N-metilsatin- β -tiosemicarbazona, eficaz en la profilaxis de la viruela. Pero la iniciación de la vacunación contra la viruela hizo que el desarrollo de estos fármacos se paralizase. Una situación similar ocurrió con los derivados de benzimidazol: el 5,6-dicloro-1- β -D-ribofuranosilbenzimidazol (DRB) sólo llegó a ser considerado como un potencial agente inhibidor de la multiplicación del virus influenza, mientras que el

desarrollo de 2-(1-hidroxibenzil)benzimidazol (HBB) como inhibidor de la multiplicación del virus de la polio quedó paralizado al implantarse la vacuna contra la polio.⁽¹⁾

El nacimiento de era de los fármacos antivirales vino marcado por la síntesis, en 1959, de la yododesoxiuridina (IDU), un análogo de timidina, que fue descubierta por William H. Prusoff y es considerada como el tercer y exitoso intento de inicio de la era de la terapia antiviral. Éste fue el primer fármaco antiviral aprobado, en 1963, para su uso por vía tópica para el tratamiento de infecciones producidas por el virus herpes simplex (HSV) de los ojos.⁽¹⁾ El siguiente fármaco antiviral descubierto fue la trifluorotimidina (TFT), que al igual de la IDU es un antiviral de uso tópico indicado para el tratamiento de las infecciones del ojo producidas por el HSV. Sus descubridores fueron Kaufman y Heidelberger.⁽¹⁾

2.2. ELEMENTOS CLAVE EN EL DESCUBRIMIENTO DE FÁRMACOS ANTIVIRALES

En la década de los 70, Sidwell (1972) descubrió el primer compuesto de bajo peso molecular con actividad antiviral de amplio espectro, la ribavirina. La combinación de la misma junto con INF- α pegilado es hoy en día el tratamiento estándar para el tratamiento de la hepatitis C crónica. El desarrollo de aciclovir en 1977 supuso el inicio del tratamiento de las infecciones producidas por virus sin necesidad de dañar a la célula huésped y ésta hoy en día sigue siendo considerada la mejor opción para el tratamiento de las infecciones producidas por el HSV.⁽¹⁾

En la década de los 80, llegó el primer agente antiretrovirus (1985), que se convertiría en fármaco dos años después, la zidovudina (AZT). Este hecho supuso el inicio de la búsqueda y el desarrollo de una gran cantidad de inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NRTI), es decir, de análogos de 2'3'-didesoxinucleósidos. En 1986 se descubrió una nueva clase de agentes antivirus-DNA de amplio espectro, los fosfonatos derivados de nucleósidos acíclicos, los cuales son activos algunos de ellos frente al VIH y la transcriptasa inversa del VHB. De esta forma, estos compuestos adquirirían la denominación de inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa (NtRTI).⁽¹⁾

En la década de los 90, entre 1989 y 1990 se describieron nuevos compuestos con actividad inhibitoria de la transcriptasa inversa del VIH, pero esta vez se trató de análogos no nucleosídicos que recibieron el nombre de inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NNRTI). En 1992 nació una clase inusual de compuestos, los

bicyclams, que más tarde pasarían a ser considerados como antagonistas CXCR4. Junto con los antagonistas CCR5 (maraviroc), son inhibidores de correceptores (CRIs), dirigidos al correceptor de cepas X4 y R5 del VIH, respectivamente. El año 1993 estuvo marcado por el desarrollo de dos estrategias totalmente diferentes: por un lado DP-178, que más tarde sería enfuvirtida, como inhibidor de la fusión del VIH; y por otro lado, 4-guanidino-Neu5Ac2en, más tarde zanamivir, como inhibidor de la neuraminidasa (NAI) de la replicación del virus influenza. Más tarde, en 1998, se descubrió que la replicación del HSV podía ser inhibida a nivel de la DNA helicasa-primasa por 2-aminotiazoles, lo que más tarde dio lugar al desarrollo de potentes inhibidores de la primasa-helicasa (HPI) del VIH.⁽¹⁾

En el siglo XXI, en el inicio se descubrió que los llamados “ácidos diceto” eran capaces de inhibir la integrasa del VIH, dando lugar a dos fármacos: raltegravir (ya aprobado) y elvitegravir (en fase de desarrollo). En 2003 nace ciluprevir, inhibidor de la replicación del VHC, que aunque no consiguió llegar a desarrollarse, marcó el inicio de la búsqueda de inhibidores de la proteasa del VHC. Este mismo año se vió que los ribonucleósidos 2'-C-metil sustituidos eran inhibidores de la replicación del VHC y otros flavivirus al actuar como terminadores de cadena, lo que dio lugar al desarrollo de inhibidores nucleosídicos de la RNA replicasa (NRRIs). Por último, en 2005 resurgió el interés en el desarrollo de fármacos antivirales frente a la viruela al descubrir que las infecciones de poxvirus podían ser tratadas con inhibidores de tirosina quinasas.⁽¹⁾

2.3. SITUACIÓN ACTUAL

En la actualidad existen alrededor de 90 fármacos antivirales destinados al tratamiento, principalmente, de 9 enfermedades infecciosas humanas: VIH, VHC, VHB, virus influenza, HSV, VZV, CMV, HPV y RSV.⁽²⁾

Estos fármacos antivirales se pueden dividir en 13 grupos funcionales: análogos 5-sustituidos de 2'-desoxiuridina, análogos de nucleósidos, análogos de pirofosfato, inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (NRTI), inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (NNRTI), inhibidores de la proteasa (IP) (del VIH y del VHB), inhibidores de la integrasa, inhibidores de la fusión, análogos de guanosina acíclicos, análogos de nucleósidos acíclicos fosfonatos (ANP), inhibidores de la proteína NS5A y de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores del virus influenza y, por último, interferones, inmunoestimuladores, oligonucleótidos e inhibidores antimitóticos.⁽²⁾

Por otro lado, actualmente, existen gran cantidad de compuestos para el tratamiento de dichos virus y otras infecciones, tales como las producidas por poxvirus (viruela, vaccinia), el virus de la fiebre hemorrágica (Ébola, dengue, fiebre amarilla), y enterovirus (polio, coxsackie), que están en desarrollo preclínico o clínico o aún tienen que desarrollarse.⁽¹⁾

3. OBJETIVOS

El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión bibliográfica del descubrimiento y el desarrollo de los fármacos antivirales, comenzando por una cronología que muestra el origen de dichos fármacos, así como su evolución en los sucesivos descubrimientos a lo largo de los años y hasta la actualidad. Por otro lado, se estudian los agentes antivirales que se han descubierto y desarrollado a lo largo de la historia para cada una las principales infecciones víricas existentes en la actualidad.

4. METODOLOGÍA

Este trabajo se ha llevado a cabo mediante una revisión bibliográfica de diversos artículos procedentes de revistas científicas consultadas de distintas fuentes: Google académico, PubMed, ScienceDirect, Uptodate, OMS, tanto online como de los fondos de la biblioteca de Farmacia.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. FÁRMACOS ACTIVOS FRENTE A RETROVIRUS (VIH)

El Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) es un lentivirus de la familia *Retroviridae*. Es el agente causante del SIDA. Se trata de un virus RNA monocatenario lineal cuyo genoma codifica para 15 proteínas virales maduras. Existen dos cepas del virus, VIH-1 y VIH-2, las cuales a su vez se dividen en amplios grupos, subtipos y formas recombinantes y, además, presenta un alto nivel de variación genética.⁽²⁾

En cuanto a los fármacos para el tratamiento de las infecciones producidas por retrovirus, el grupo estrella está constituido por los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (NRTI). Actualmente el grupo está constituido por siete miembros disponibles en el mercado: zidovudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, lamivudina, abacavir, emtricitabina. Todos ellos tienen en común que son análogos de 2',3'-didesoxinucleósidos. Debido a la ausencia del grupo hidroxilo en 3' actúan como terminadores de cadena a nivel de la transcriptasa inversa.^(1,2,11)

Pero no debe confundirse los NRTI con los inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa (NtRTI), ya que los segundos contienen un grupo fosfonato que es isostérico con el grupo fosfato que tienen los nucleótidos. A este segundo grupo pertenece tenofovir, que se utiliza en su forma de profármaco oral, tenofovir fumarato (TDF). TDF es activo frente al VHB y el VIH. Está disponible comercialmente en combinación con emtricitabina (Truvada), y en combinación con emtricitabina y efavirenz (Atripla), para el tratamiento de las infecciones producidas por el VIH.^(1,2, 12)

En cuanto a los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (NNRTI), esta clase de fármacos tiene ahora cuatro compuestos aprobados: nevirapina, delavirdina, efavirenz y etravirina, y uno en proceso: rilpivirina.^(1,2)

De los inhibidores de la proteasa (IP) autorizados para su uso clínico encontramos: saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir, atazanavir, fosamprenavir, darunavir y tipranavir. Los nueve primeros tienen como grupo farmacóforo el grupo hidroxietileno, considerándose como peptidomiméticos y por tanto imitan el enlace peptídico que tiene que ser escindido por la proteasa del virus. Mientras que tipranavir tiene estructura de cumarina. Normalmente estos inhibidores de la proteasa se utilizan en combinación con otros antirretrovirales.^(1,2)

De los inhibidores de la fusión (IF), el único fármaco utilizado para el tratamiento del VIH es enfuvirtida. Sus limitaciones son su administración parenteral, que precisa de una inyección subcutánea dos veces al día, el dolor local que esto pueda ocasionar, y el coste.^(1,2)

De los inhibidores de correceptores, aún no está disponible ninguno para el tratamiento de las infecciones producidas por las cepas X4 del VIH. En cambio, su prototipo, el AMD3100, que actúa como antagonista de CXCR4, se ha aprobado como movilizador de células madre para el trasplante autólogo en pacientes con neoplasias hematológicas tales como el linfoma no Hodgkin o el mieloma múltiple. Sin embargo, varios antagonistas de CCR5 se han descrito para el tratamiento de las infecciones producidas por cepas R5 del VIH pero sólo uno se ha autorizado para su uso clínico: maraviroc. Vicriviroc está en proceso. Es difícil conocer cuál es la estructura que estos compuestos tienen en común, por el momento sólo se conoce la presencia de un número elevado de nitrógenos básicos.⁽²⁾

En cuanto a los inhibidores de la integrasa del VIH, se sabe que el determinante estructural principal es el grupo ácido diceto. Esta estructura fue la que condujo al desarrollo de raltegravir, el cual está aprobado para su uso clínico frente al VIH. El siguiente de este grupo de fármacos fue elvitegravir, un derivado del ácido quinolona-3-carboxílico, el cual puede ser considerado como un derivado de ácido diceto. Al ser un derivado de quinolona, elvitegravir podría actuar como inhibidor de la transcripción, pero se ha comprobado que actúa como un verdadero inhibidor de la integrasa.^(1,4)

5.2. FÁRMACOS ACTIVOS FRENTE AL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC)

El Virus de la Hepatitis C (VHC) es un virus RNA de cadena simple y con polaridad positiva perteneciente a la familia *Flaviviridae*. Es el agente causante de la Hepatitis C. Su genoma codifica para un único polipéptido el cual es procesado proteolíticamente por proteasas virales y celulares que dan lugar a dos grupos de proteínas: las proteínas estructurales, entre las que se incluye la proteína Core, glicoproteínas de la envoltura E1 y E2, y las proteínas P7; y proteínas no estructurales, entre las que se incluye NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B. Las primeras forman la estructura del esqueleto del virus, mientras que las segundas actúan como enzimas o factores reguladores que desempeñan papeles críticos en la replicación del virus. La alta tasa de mutación del VHC genera gran diversidad genética, lo que conlleva a la existencia de 6 genotipos con varios subtipos dentro de cada genotipo.^(1,2)

- El genotipo 1, que incluye el subtipo 1a y 1b, constituye el 40-50% de todas las infecciones por VHC y es el más frecuente en el mundo.
- El genotipo 3 constituye aproximadamente el 30% de todas las infecciones.
- Seguido de los genotipos 2 y 4 que constituyen aproximadamente el 10% cada uno.
- El genotipo 6 constituye el 5% y el genotipo 5 menos del 1%.⁽³⁾

El conocimiento del genotipo es clínicamente importante para determinar la posible respuesta de los fármacos. Así, los genotipos 1 y 4 son menos sensibles al tratamiento basado en INF- α que los otros genotipos (2, 3, 5 y 6). El objetivo del tratamiento de la hepatitis C es la obtención de respuesta virológica sostenida a las 12 semanas (RVS12) que se reconoce como la medida del éxito de tratamiento y se define como RNA del VHC indetectable en sangre al final del tratamiento y de nuevo 12 semanas después de haber finalizado el tratamiento. El tratamiento estándar de la hepatitis C está constituido por la combinación de interferón- α pegilado (peg-INF- α) con ribavirina, un análogo de

nucleósido. Sin embargo, debido a la mala tolerabilidad de algunos pacientes y la eficacia subóptima, en los últimos 5 años se han desarrollado nuevos fármacos antivirales. Se trata de cuatro clases de agentes antivirales directos (DAAs), que actúan frente a proteínas no estructurales (NS) del VHC, entre las que se encuentran: NS3/NS4, NS5A y NS5B. Debido a la importancia de NS3/NS4, NS5A y NS5B en el ciclo vital del virus, constituyen los objetivos principales en el desarrollo de DAAs. Estos fármacos constituyen una nueva era en el tratamiento de la hepatitis C debido a que son más eficaces, más seguros y mejor tolerados que la combinación de INF- α y ribavirina. Además, las últimas combinaciones de DAAs desarrolladas tienen el potencial para erradicar todos los genotipos del VHC, por lo tanto, amplían la población de pacientes que pueden beneficiarse. Se han desarrollado en base a tres objetivos: como inhibidores de la proteasa de segmentación NS3/NS4, como análogos de nucleótidos y no nucleósidos de orientación NS5B, y como inhibidores de la fosfoproteína NS5A. Debido a que la eficacia antiviral de los DAAs de forma individual depende del genotipo, subtipo genotípico y de la gravedad de la enfermedad, y muchos DAAs son propensos a inducir resistencia al VHC cuando se utilizan en solitario, la combinación de dos, tres, o incluso cuatro DAAs, sin peg-IFN- α , se ha convertido en el nuevo tratamiento estándar del VHC. ^(3, 5)

SOFOSBUVIR Y SUS COMBINACIONES: sofosbuvir es un análogo de nucleótido dirigido frente a NS5B. Fue aprobado en primer lugar por la FDA en 2013 para el tratamiento de los genotipos 2 y 3 en combinación con ribavirina, o para pacientes sin tratamiento previo infectados con los genotipos 1 y 4 en combinación con ribavirina y peg-IFN- α . Ahora se utiliza para varios regímenes sin interferón. ⁽³⁾

- La combinación sofosbuvir con ledipasvir, un inhibidor de NS5A, fue aprobada en 2014 por la FDA y presenta eficacia demostrada contra las infecciones por los genotipos 1, 4, 5 y 6. Sin embargo, no se tiene evidencia de que esta combinación sea eficaz para el genotipo 2, y tiene actividad limitada frente al genotipo 3 sin la adición de ribavirina.
- La combinación sofosbuvir con velpatasvir, un inhibidor de NS5A, ha sido aprobada recientemente para el tratamiento de las infecciones crónicas producidas por los genotipos 1-6 en adultos en EE.UU., la UE y Canadá. Los ensayos clínicos ASTRAL de fase III han demostrado que utilizando dicha combinación durante 12 semanas se obtienen altas tasas de RVS12 en pacientes sin tratamiento previo. Por

lo que este régimen representa una valiosa opción para el tratamiento de la hepatitis C crónica en adultos infectados por los genotipos 1-6. ⁽⁶⁾

- La combinación de sofosbuvir, velpatasvir y voxilaprevir (SOF/VEL/VOX), un inhibidor de la proteasa NS3/4A, está siendo evaluada actualmente por su eficacia y seguridad en el tratamiento de la hepatitis C crónica producida por los genotipos 1-6. Se están realizando 4 estudios de fase III: POLARIS-1, POLARIS-2, POLARIS-3 y POLARIS-4. Los resultados de estos estudios sugieren que la combinación de estos 3 potentes antivirales con diferentes mecanismos de acción proporciona altas tasas de curación para pacientes en los que han fracasado otros tratamientos con DAAs. ⁽³⁾

DACLATASVIR Y SUS COMBINACIONES: daclatasvir es un inhibidor de la proteína NS5A el cual se aprobó para el tratamiento de la hepatitis C causada por los genotipos 1, 3 y 4 en combinación con INF- α y ribavirina, o también en combinación con otros DAAs como asunaprevir, beclabuvir y sofosbuvir para superar la resistencia a fármacos, aumentar la eficacia antiviral y disminuir los efectos secundarios. ⁽³⁾

- La combinación daclatasvir con asunaprevir, un inhibidor de NS3/4A, ha mostrado tener una alta eficacia en el tratamiento de pacientes con VHC de genotipo 1. ⁽⁷⁾
- La adición de beclabuvir, un inhibidor de la proteína NS5B, al régimen daclatasvir/asunaprevir mejora la tasa de RVS en pacientes infectados por el VHC. Este régimen se ha utilizado principalmente para tratar a pacientes infectados con los genotipos 1 (subtipos 1a y 1b) y 4 del VHC.
- La combinación daclatasvir con sofosbuvir fue aprobada por la EMA en 2014 para tratar la infección producida por los genotipos 1-4. Posteriormente, la FDA la aprobó para el tratamiento de los genotipos 1 y 3. El régimen daclatasvir/sofosbuvir con y sin ribavirina es considerado como una opción muy útil para el tratamiento de la infección producida por el genotipo 1 y 3 en pacientes que no presentaban un tratamiento previo o tratamientos experimentales con y sin cirrosis. ⁽³⁾

SIMEPREVIR Y SUS COMBINACIONES: simeprevir es un inhibidor de la proteína NS3/4A el cual fue aprobado en los últimos años para el tratamiento de la infección crónica del VHC producida por el genotipo 1 o el 4 en adultos sin tratamiento previo o con tratamiento, incluyendo aquellos que presentan infección del VIH. Se aprobó el uso en

combinación con peg-INF- α y ribavirina y con otros DAAs tales como sofosbuvir. Sin embargo, no se recomienda su uso en pacientes en los que el tratamiento con un régimen que incluye simeprevir o cualquier otro inhibidor de la proteasa del VHC haya fracasado ni en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Por otro lado, la detección de la presencia del polimorfismo Q80K en NS3 es muy recomendable antes de iniciar con el tratamiento simeprevir/ peg-INF- α / ribavirina. Debido a que existe una terapia alternativa para aquellos pacientes infectados con el genotipo 1a que presenta el polimorfismo Q80K.^(3,4)

- El régimen constituido por simeprevir y sofosbuvir se utiliza para el tratamiento de pacientes infectados por el genotipo 1 que no han sido tratados previamente o que sí han sido tratados anteriormente con el interferón, con y sin cirrosis.
- La combinación simeprevir con samatasvir, un inhibidor de la NS5A en investigación, está actualmente en un ensayo clínico de fase II para evaluar su eficacia en el tratamiento de la infección crónica del VHC.^(3,4)

OMBITASVIR/ PARITAPREVIR/ RITONAVIR MÁS DASABUVIR: el régimen constituido por la combinación de una dosis fija de ombitasvir, paritaprevir, dasabuvir y ritonavir fue aprobado por la FDA y otras agencias reguladoras para el tratamiento de la infección crónica producida por el genotipo 1, incluyendo aquellos que presentan cirrosis compensada. Esta combinación recibe el nombre de régimen “3D”y consiste en 3 DAAs dirigidos a diferentes proteínas no estructurales:

- Ombitasvir es inhibidor de la fosfoproteína NS5A.
- Paritaprevir es inhibidor de la proteasa de segmentación NS3/NS4A.
- Dasabuvir es un no nucleósido inhibidor de NS5B.^(3,4)

Además, el régimen también está compuesto por un inhibidor del citocromo P450 3A4, ritonavir, que aumenta la concentración plasmática de paritaprevir. En base a los resultados obtenidos en ensayos clínicos, este régimen es adecuado para el tratamiento de pacientes infectados con hepatitis C del genotipo 1b. También es posible utilizar esta combinación para tratar la infección producida por el genotipo 1a en pacientes que no hayan sido tratados previamente y no tengan cirrosis, pero se necesita la adición de ribavirina para maximizar la respuesta.⁽⁸⁾

5.3. FÁRMACOS ACTIVOS FRENTE AL VIRUS DE LA HEPATITIS B (VHB)

El Virus de la Hepatitis B (VHB) pertenece al género *Orthohepadnavirus*, dentro de la familia *Hepadnaviridae*. Es un virus DNA circular de doble cadena cuyo genoma codifica para 6 proteínas virales. Presenta varias cepas que se dividen en 8 genotipos, que además se dividen en más de 24 subtipos. Es el agente causante de la Hepatitis B.⁽²⁾

En la actualidad hay siete fármacos aprobados por la FDA para el tratamiento de la hepatitis B. Son los siguientes: interferón- α -2b (Intrón A), lamivudina (3TC), adefovir dipivoxil, entecavir, peg-interferón- α -2a, telbivudina y tenofovir disoproxil fumarato (TDF). Así mismo, clevidina, emtricitabina, valtorcitabina, amdoxovir y racivir están todavía en desarrollo. Dos de estos compuestos, lamivudina y tenofovir, como ya hemos visto antes, también se utilizan para el tratamiento de las infecciones por el VIH. Y, como el VIH y el VHB dependen de una transcriptasa inversa para su replicación, algunos de los inhibidores de la transcriptasa inversa (RTIs) son activos para ambos virus. Sin embargo, existen excepciones: entecavir y telbivudina son específicamente inhibidores de la replicación del VHB. Ambos interactúan con la DNA polimerasa del virus, pero cómo lo hacen aún no se conoce completamente. Se cree que entecavir se incorpora en el DNA viral y, por tanto, actúa como terminador de cadena. Mientras que en el caso de telbivudina esto no ocurre exactamente así, ya que contiene un grupo hidroxilo en 3' que permitiría teóricamente la elongación de la cadena.^(1,4, 12, 9)

5.4. FÁRMACOS ACTIVOS FRENTE A HERPESVIRUS (HSV, VZV y HCMV)

El Virus Herpes Simplex (HSV) pertenece al género *Simplexvirus*, dentro de la familia *Herpesviridae*. Es un virus DNA lineal de doble cadena y se puede clasificar en dos tipos, HSV-1 y HSV-2. Por otro lado, el Virus de la Varicela Zoster (VZV) pertenece al género *Varicellovirus*, de la familia *Herpesviridae*. Es un virus DNA lineal de doble cadena. Las cepas del VZV se pueden clasificar en 5 clados, los cuales a su vez se dividen en 9 genotipos, 4 de los cuales no encajan en estos clados.⁽²⁾

A partir de IDU y TFT se han sintetizado más 2'-desoxiuridinas 5-sustituidas. La más importante es (E)-5-(2-bromovinil)-2'-desoxiuridina (BVDU). Aunque es activa selectivamente frente a ambos virus, HSV-1 y VZV, la BVDU se desarrolló específicamente para el tratamiento de infecciones producidas por el virus herpes zoster (VZV). Este fármaco debe su selectividad a una fosforilación selectiva producida por

timidina quinazinas del HSV-1 y el VZV. Además, cuando se convierte en un bencilo furano[2,3-d]pirimidina análogo de nucleósido (BCNA) que lleva una cadena lateral alifática interrumpida por un resto fenilo, el compuesto se convierte en exclusivamente activo frente al VZV.^(1,2,4)

BVDU y aciclovir (análogo de guanosina acíclico) actúan de igual forma ya que ambos son análogos de nucleósidos de pirimidina y purina, respectivamente, y comparten el mismo farmacóforo carboxamida. Aunque BVDU, en comparación con aciclovir, es un inhibidor más potente de la replicación del VZV. Por otro lado, el mismo farmacóforo se encuentra en otros análogos de guanosina acíclicos tales como ganciclovir y penciclovir, lo que explicaría la especificidad de estos dos compuestos frente a HSV-1 y VZV. Este grupo, además está formado por valaciclovir, valganciclovir y famciclovir. Sorprendentemente, este mismo farmacóforo se encuentra en la ribavirina, la cual fue descrita como un agente antiviral de amplio espectro, pero la presencia de la fracción ribofuranosil hace que su espectro esté dirigido principalmente frente a virus RNA debido a su actividad inhibidora a nivel de la IMP deshidrogenasa.^(1,2)

Por último, se cree que los HPI se dirigen directamente al complejo helicasa-primasa UL5-UL8-UL52 del HSV. El primer HPI descubierto capaz de inhibir la replicación del HSV mediante la interacción con la helicasa del complejo fue un 2-aminotiazol. A partir de éste, se comenzaron a desarrollar más HPIs y constituyen una nueva vía de desarrollo de fármacos antivirales activos frente al virus herpes. El hecho de si supondrán una alternativa o una estrategia adicional a aciclovir, dependerá de su espectro de acción, de si abarcarán o no al VZV. Lo cual, hoy en día, aún se desconoce.⁽¹⁾

De los análogos de guanosina acíclicos mencionados anteriormente, penciclovir fue perseguido para tratar infecciones producidas por el VZV, mientras que ganciclovir se convirtió en el fármaco de elección frente a infecciones producidas por el Citomegalovirus Humano (HCMV). Dicho virus pertenece al género *Citomegalovirus*, de la familia *Herpesviridae*. Se trata de un virus DNA lineal de doble cadena que se clasifica en 4 genotipos: GB1, gB2, Gb3 y GB4, basados en la variación de la secuencia del gen que codifica para la glicoproteína B (gB).⁽¹⁾

En la práctica clínica, ganciclovir está siendo reemplazado gradualmente por valganciclovir para tratar las infecciones producidas por el HCMV, ya que éste parece mejorar modestamente la audición y los resultados a largo plazo son mejores.⁽²⁾

En junio de 1996, cidofovir, un análogo de nucleósido acíclico fosfonato (ANP), fue aprobado para el tratamiento de la retinitis producida por el HCMV en pacientes con SIDA. Cidofovir también se ha utilizado como un fármaco “off label” fuera de la prescripción para tratar muchas infecciones producidas por virus DNA, tales como el HSV y adeno-, pox-, y polyomavirus, y las infecciones producidas por el papilomavirus. Su mecanismo se basa en la presencia de un enlace fosfonato (PCO) en lugar de uno fosfato normal (POC), por lo que éste enlace no puede ser escindido por la esterasa de la enzima hidrolasa. De esta forma, los ANPs actúan como terminadores de cadena irreversibles al incorporarse al DNA viral, impidiendo que continúe la elongación. ⁽¹²⁾

Fomivirsén es un oligonucleótido anti-sentido utilizado como agente antiviral oftálmico. Se administra mediante inyección intravítrea para el tratamiento de la infección por HCMV en pacientes con SIDA en los que ha fracasado el tratamiento con otros antivirales contra el HCMV. Inhibe la replicación del HCMV mediante un mecanismo anti-sentido. Su secuencia de nucleótidos es complementaria a una secuencia en las transcripciones de RNAm de la región principal temprana 2 (IE2) de la partícula de CMV. La unión de fomivirsén con esta región impide la síntesis de proteínas y la replicación del CMV. ⁽²⁾

En 1978 fue descubierto un nuevo fármaco antiviral, foscarnet. Se trata del único análogo pirofosfato aprobado como agente antiviral, aunque anteriormente ya se había desarrollado otro compuesto de este grupo, el ácido fosfonoacético. A diferencia de otros antivirales clásicos, ambos no necesitan ser fosforilados, es decir, transformarse en el metabolito activo, para unirse a su diana. Al dirigirse a DNA polimerasas, foscarnet, tiene un amplio espectro de actuación: HSV, VZV, HCMV, VIH y VHB. Pero se utiliza exclusivamente para el tratamiento de las infecciones producidas por el HCMV o HSV que se han vuelto resistentes a los análogos de nucleósidos clásicos, tales como aciclovir. Para el tratamiento del HCMV, los regímenes basados en foscarnet podrían erradicar la viremia rápidamente, sin embargo, su eficacia es limitada debido a un alto nivel de toxicidad a largo plazo. ⁽²⁾

5.5. FÁRMACOS ACTIVOS FRENTE AL VIRUS DE LA GRIPE

El virus de la gripe humana o virus influenza pertenece a la familia *Orthomyxoviridae*. Es un virus RNA monocatenario con disposición lineal y de sentido negativo. Su genoma codifica para 11 o 12 proteínas dependiendo de la cepa del virus. El virus influenza se

puede clasificar en tres tipos: A, B y C. El virus influenza A es el más importante ya que causa epidemias y pandemias humanas, y se divide en extensos subtipos (H1N1, H1N2, H3N2...) basándose en la variación de la secuencia de hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA), dos glicoproteínas de la membrana del virus influenza. ⁽²⁾

En abril de 2006 se aprobaron 8 fármacos para el tratamiento de las infecciones producidas por el virus influenza. Estos agentes antivirales se pueden recoger en los siguientes grupos: inhibidores del canal M2 (amantadina y rimantadina), inhibidores de la neuraminidasa (zanamivir, oseltamivir, peramivir y laninamivir octanoato) y los inhibidores de la polimerasa (ribavirina y favipiravir). ⁽²⁾

Amantadina fue el primer antiviral aprobado para tratar el virus influenza A en el año 1966. Tanto amantadina como rimantadina bloquean el transporte de iones H⁺ a través del canal M2 hacia el interior del virus impidiendo que se produzca la transferencia del material genético (RNA) del virus. Pero debido a la aparición de resistencias, amantadina está dejando de ser utilizada en el tratamiento del virus influenza A. ⁽²⁾

El diseño de zanamivir marcó una nueva era en el desarrollo de fármacos antivirales. Se trata de un inhibidor altamente selectivo de las neuraminidasas del virus de la gripe A y B. Previene la infección del virus influenza al impedir la entrada del mismo. A zanamivir, que se administraba por inhalación, pronto se unió oseltamivir, que se administraba por vía oral. Más tarde aparecieron: peramivir, administrado mediante inyección intravenosa, y laninamivir octanoato, administrado por vía inhalatoria. La eficacia clínica de oseltamivir y peramivir es similar para el tratamiento de la gripe estacional severa en adultos, mientras que la potencia de laninamivir octanoato es menor, por lo que se emplea para la gripe no severa, incluyendo aquellos virus resistentes a oseltamivir. ⁽²⁾

En cuanto a la ribavirina, actúa como inhibidor de la RNA polimerasa del virus influenza. ⁽¹⁾

Por último, favipiravir, 6-fluor-3-hidroxi-2-pirazinacarboxamida, fue aprobado en Japón para el tratamiento de las infecciones del virus influenza A, B y C. Favipiravir se convierte en el interior celular en un ribofuranosil monofosfato llevado a cabo por una fosforibosil transferasa. A continuación, dos fosforilaciones consecutivas dan lugar a la forma trifosfato, el metabolito activo de favipiravir. Actúa como inhibidor de la RNA polimerasa del virus influenza. ⁽²⁾

5.6. FÁRMACOS ACTIVOS FRENTE AL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

El Virus del Papiloma Humano (HPV), de la familia *Papillomaviridae*, es el agente causante de más del 90% de los cánceres de cuello de útero. Es un virus DNA de doble cadena cerrado que codifica para 9 proteínas virales. ⁽²⁾

Para el tratamiento de las verrugas genitales externas producidas por las infecciones por el VPH existen tres fármacos: podofilox, imiquimod y sinecatequina. Estos antivirales tienen en común que ejercen su efecto inhibitor específico sin estar dirigidos a proteínas virales directamente. ⁽²⁾

Imiquimod al 5% (Aldara) es una crema aprobada por la FDA en febrero de 1997. Se trata de un modificador de la respuesta inmune que se aplica para el tratamiento de las verrugas genitales externas causadas por infecciones por HPV. Imiquimod, 1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina, es una amina heterocíclica no nucleósida. Estimula los macrófagos para secretar citoquinas tales como: IFN- α , TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-8, para conseguir la regresión de la verruga de las reacciones inflamatorias locales. ⁽²⁾

El primer fármaco de origen botánico aprobado por la FDA para el tratamiento tópico de las infecciones por el VPH fue una pomada de sinecatequina al 15% (Veregen). El nombre sinecatequina procede del nombre en latín del té verde chino (*Camellia sinensis*) y de sus principales componentes químicos, las catequinas. Veregen es un producto purificado de catequinas obtenidas a partir de hojas de té verde chino que contienen más de un 80% de catequinas y polifenoles. Es importante destacar que las catequinas son conocidas por su actividad antiangiogénica, antiinflamatoria, inmunoestimuladora, y antimicrobiana. ^(2,4)

Podofilox (Condylox) es un compuesto antimitótico obtenido a partir de la purificación de la resina cruda que se encuentra dentro de las raíces y rizomas de la planta de podófilo o también denominada mayapple, ya sea de *Podophyllum peltatum* o *Podophyllum emodi*. No se recomienda su aplicación en las verrugas que se encuentren en las mucosas, como por ejemplo la vagina o el ano. Es un fármaco citotóxico con acciones farmacológicas específicas contra la formación del huso mitótico en metafase, lo que lleva a la interrupción de la división celular. Actualmente, existen dos formas de tratamiento tópico: en solución o en gel. ^(2,4)

5.7. FÁRMACOS ACTIVOS FRENTE AL VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL

El Virus Respiratorio Sincital (RSV) humano pertenece al género *Pneumovirus* de la familia *Paramyxoviridae*. Se trata de un virus RNA monocatenario lineal y de sentido negativo cuyo genoma codifica para 11 proteínas virales. Se clasifica en dos subtipos antigénicos, A y B, que se dividen en 11 genotipos RSV-A y 23 RSV-B. ⁽²⁾

En enero de 1996, la FDA aprobó un nuevo fármaco que consistía en una inmunoglobulina humana estéril producida a partir del plasma de adultos con altos títulos de anticuerpos neutralizantes del RSV. Pero el alto coste y directrices estrictas sobre su uso siguen siendo una cuestión problemática. ⁽²⁾

Aprobado por la FDA en junio de 1998, palivizumab es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina de ratón humanizado que se dirige directamente a un epítipo conservado del sitio antigénico A de la proteína de fusión del RSV. Neutraliza e inhibe la fusión en las infecciones por el RSV. En la práctica clínica, se recomienda la profilaxis con palivizumab sólo para recién nacidos prematuros con enfermedades pulmonares crónicas o enfermedades cardíacas congénitas. A pesar de los resultados prometedores de ensayos clínicos, los beneficios clínicos y sociales limitados son insuficientes para justificar el alto coste de la profilaxis con palivizumab. En consecuencia, el uso clínico de la profilaxis con palivizumab no es popular en la mayoría de los casos. ⁽²⁾

6. CONCLUSIONES

Aunque el inicio del empleo de los fármacos antivirales tardó en llegar debido a un desarrollo y descubrimiento lento y sin éxito, en la actualidad contamos con alrededor de 90 fármacos antivirales. La mayoría de los agentes antivirales que han sido aprobados en estas 5 décadas son activos frente los principales virus que afectan a los humanos: VIH, VHC, VHB, virus influenza, HSV, HPV, RSV, VZV y CMV. La mayor parte de los esfuerzos de desarrollo de fármacos antivirales se han centrado en el VIH, seguido por el VHC y VHB, y el virus de la gripe.

A pesar de los grandes avances obtenidos, hoy en día, existen gran cantidad de compuestos para el tratamiento de dichos virus y otras infecciones, tales como las producidas por poxvirus (viruela, vaccinia) y enterovirus (polio, coxsackie), que están en desarrollo preclínico o clínico o aún tienen que desarrollarse.

Las infecciones virales emergentes (por ejemplo, el virus del Zika, el virus del dengue, la fiebre amarilla y el virus del Ébola) están afectando a millones de personas en todo el mundo. Por esta razón, existe un creciente interés en desarrollar nuevos tratamientos contra dichas enfermedades infecciosas. El número de potenciales candidatos a fármacos antivirales está creciendo constantemente.

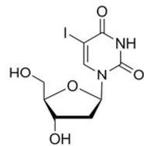
7. BIBLIOGRAFÍA

- (1) De Clercq, E. (2011) Outlook of the Antiviral Drug Era, Now More Than 50 Years after Description of the First Antiviral Drug, in *Antiviral Drug Strategies* (ed E. De Clercq), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany. doi: 10.1002/9783527635955.ch1
- (2) De Clercq, E., Li, G. (2016) Approved Antiviral Drugs over the Past 50 Years. *Clin Microbiol Rev.* 2016 Jul; 29(3): 695–747. Published online 2016 Jun 8. doi: 10.1128/CMR.00102-15 PMID: PMC4978613
- (3) Gao J¹, Ju C. (2017) Research progress on the direct antiviral drugs for hepatitis C virus. *Biosci Trends.* 2017 Mar 22;11(1):41-45. doi: 10.5582/bst.2016.01266. Epub 2017 Jan 19.
- (4) Andrei G, Carter K, Janeba Z, Sampath A, Schang LM, Tarbet EB, Vere Hodge RA, Bray M, Esté JA. (2017) Highlights of the 30th International Conference on Antiviral Research. *Antiviral Res.* 2017 Sep;145:184-196. doi: 10.1016/j.antiviral.2017.07.017. Epub 2017 Aug 1. PMID: 28774800
- (5) McConachie SM, Wilhelm SM, Kale-Pradhan PB. (2016) New direct-acting antivirals in hepatitis C therapy: a review of sofosbuvir, ledipasvir, daclatasvir, simeprevir, paritaprevir, ombitasvir and dasabuvir. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2016; 9:287-302.
- (6) Lee R, Kottlilil S, Wilson E. (2016) Sofosbuvir/velpatasvir: a pangenotypic drug to simplify HCV therapy. *Hepatol Int.* 2016. DOI: 10.1007/s12072-016-9776-8.
- (7) McPhee F, Sheaffer AK, Friborg J, *et al.* (2012) Preclinical profile and characterization of the hepatitis C virus NS3 protease inhibitor asunaprevir (BMS-650032). *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56:5387-5396.
- (8) Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir plus dasabuvir with ribavirin for chronic hepatitis C. *Aust Prescr.* 2016; 39:141-143.
- (9) Férir, G., Kaptein, S., Neyts, J., and De Clercq, E. (2008) Antiviral treatment of chronic hepatitis B virus infections: the past, the present and the future. *Reviews in Medical Virology*, 18, 19–34.
- (10) Arts EJ, Hazuda DJ. (2012) HIV-1 antiretroviral drug therapy. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2:a007161. doi:10.1101/cshperspect.a007161.
- (11) De Clercq E. (2013). Dancing with chemical formulae of antivirals: a panoramic view (part 2). *Biochem Pharmacol* 86:1397–1410. doi:10.1016/j.bcp.2013.09.010.
- (12) De Clercq E. (2003). Clinical potential of the acyclic nucleoside phosphonates cidofovir, adefovir, and tenofovir in treatment of DNA virus and retrovirus infections. *Clin Microbiol Rev* 16:569–596. doi:10.1128/CMR.16.4.569-596.2003.

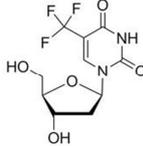
ANEXO

A continuación, se muestran las fórmulas químicas de los fármacos antivirales mencionados en el presente trabajo, distribuidos en grupos funcionales:

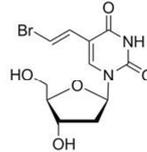
- 1) Análogos 5-sustituidos de 2'-desoxiuridina



YODODESOXIURIDINA

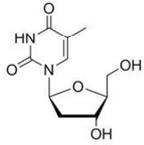


TRIFLURIDINA

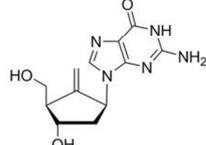


BRIVUDINA

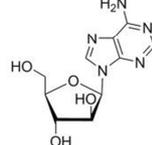
2) Análogos de nucleósidos y análogos de pirofosfato



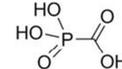
TELBIVUDINA



ENTECAVIR

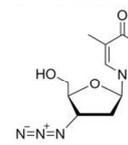


VIDARABINA

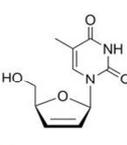


FOSCARNET

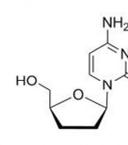
3) Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (NRTI)



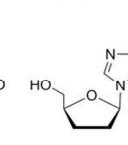
ZIDOVUDINA



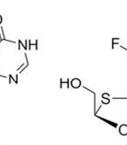
ESTAVUDINA



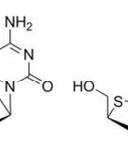
ZALCITABINA



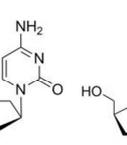
DIDANOSINA



EMTRICITABINA

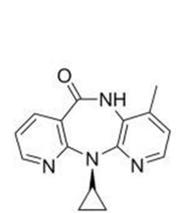


LAMIVUDINA

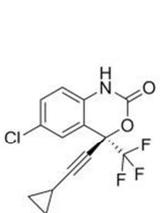


ABACAVIR

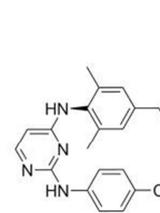
4) Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (NNRTI)



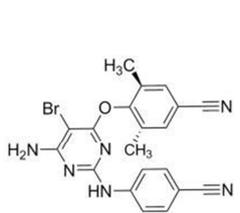
NEVIRAPINA



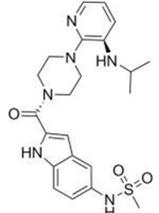
EFAVIRENZ



RILPIVIRINA

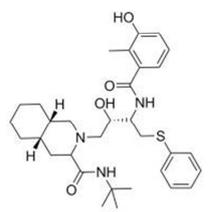


ETRAVIRINA

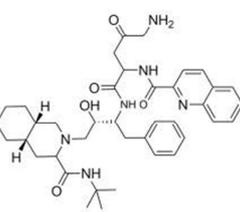


DELAVIRDINA

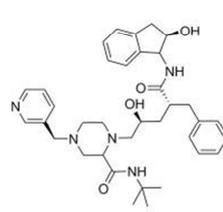
5) Inhibidores de la proteasa (IP)



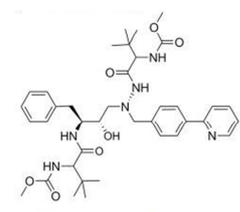
NELFINAVIR



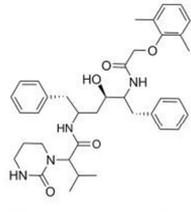
SAQUINAVIR



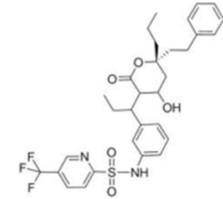
INDINAVIR



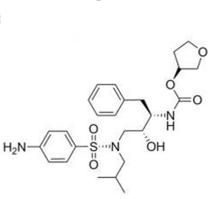
ATAZANAVIR



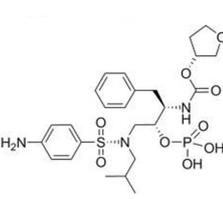
LOPINAVIR



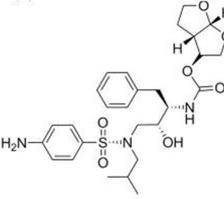
TIPRANAVIR



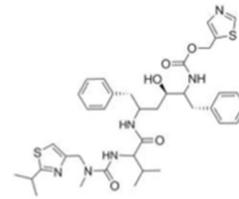
AMPRENAVIR



FOSAMPRENAVIR



DARUNAVIR

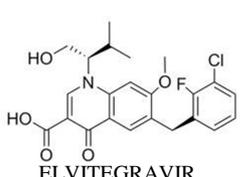


RITONAVIR

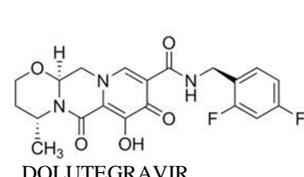
6) Inhibidores de la integrasa



RALTEGRAVIR

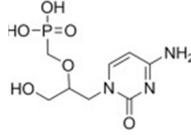


ELVITEGRAVIR

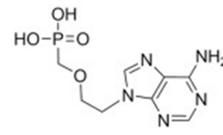


DOLUTEGRAVIR

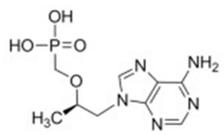
7) Análogos de nucleósidos acíclicos fosfonatos (ANP)



CIDOFOVIR

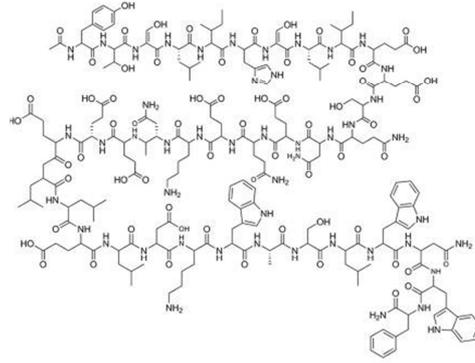


ADEFOVIR



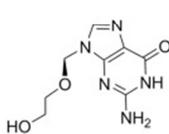
TENOFOVIR

8) Inhibidores de la fusión

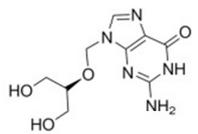


ENFUVIRTIDA

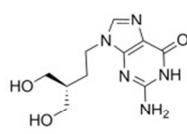
9) Análogos de guanosina acíclicos



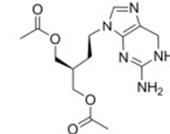
ACICLOVIR



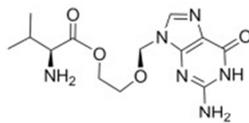
GANCICLOVIR



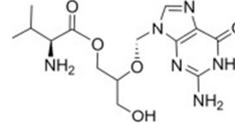
PENCICLOVIR



FAMCICLOVIR

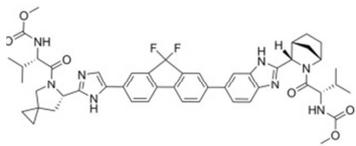


VALACICLOVIR

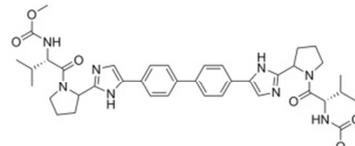


VALGANCICLOVIR

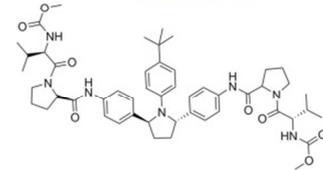
10) Inhibidores de la proteína NS5A y de la polimerasa NS5B del VHC



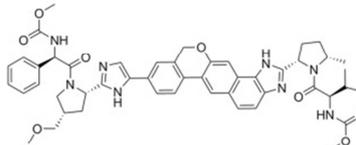
LEDIPASVIR



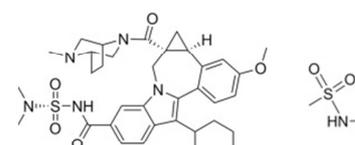
DACLATASVIR



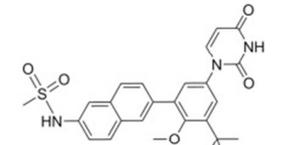
OMBITASVIR



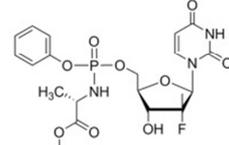
VELPATASVIR



BECLABUVIR

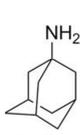


DASABUVIR

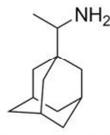


SOFOSBUVIR

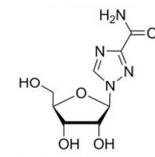
11) Inhibidores del virus influenza



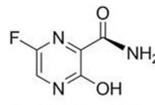
AMANTADINA



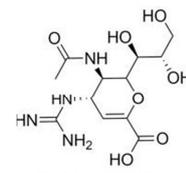
RIMANTADINA



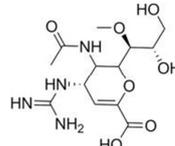
RIBAVIRINA



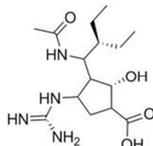
FAVIPIRAVIR



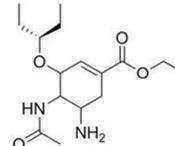
ZANAMIVIR



LANINAMIVIR

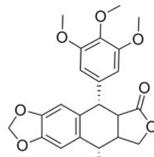


PERAMIVIR

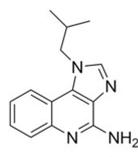


OSELTAMIVIR

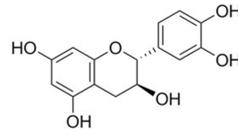
12) Interferones, inmunostimuladores, oligonucleótidos e inhibidores antimitóticos



PODOFILOX



IMIQUIMOD



CATEQUINA