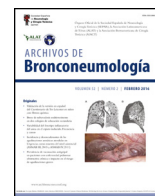




ARCHIVOS DE Bronconeumología

www.archbronconeumol.org



Revisión

Tratamiento antigripal: fármacos actualmente utilizados y nuevos agentes en desarrollo

Luciano Amarelle^{a,b}, Emilia Lecuona^a y Jacob I. Sznajder^{a,*}

^a Division of Pulmonary and Critical Care, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, Illinois, Estados Unidos de América

^b Departamento de Fisiopatología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 2 de mayo de 2016

Aceptado el 10 de julio de 2016

On-line el xxx

Palabras clave:

Gripe
Virus influenza
Tratamiento
Fármacos

Keywords:

Influenza
Influenza virus
Treatment
Drugs

R E S U M E N

La gripe es una enfermedad contagiosa altamente prevalente y con significativa morbimortalidad. El tratamiento disponible con fármacos antivirales, de ser administrado de forma precoz, puede reducir el riesgo de complicaciones severas; sin embargo, muchos tipos de virus desarrollan resistencia a estos fármacos, reduciendo notablemente su efectividad. Ha habido un gran interés en el desarrollo de nuevas opciones terapéuticas para combatir la enfermedad. Una gran variedad de fármacos han demostrado tener actividad antiinfluenza, pero aún no están disponibles para su uso en la clínica. Muchos de ellos tienen como objetivo componentes del virus, mientras que otros son dirigidos a elementos de la célula huésped que participan en el ciclo viral. Modular los componentes del huésped es una estrategia que minimiza el desarrollo de cepas resistentes, dado que estos no están sujetos a la variabilidad genética que tiene el virus. Por otro lado, la principal desventaja es que existe un mayor riesgo de efectos secundarios asociados al tratamiento. El objetivo de la presente revisión es describir los principales agentes farmacológicos disponibles en la actualidad, así como los nuevos fármacos en estudio con potencial beneficio en el tratamiento de la gripe.

© 2016 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Anti-Influenza Treatment: Drugs Currently Used and Under Development

A B S T R A C T

Influenza is a very common contagious disease that carries significant morbidity and mortality. Treatment with antiviral drugs is available, which if administered early, can reduce the risk of severe complications. However, many virus types develop resistance to those drugs, leading to a notable loss of efficacy. There has been great interest in the development of new drugs to combat this disease. A wide range of drugs has shown anti-influenza activity, but they are not yet available for use in the clinic. Many of these target viral components, which others are aimed at elements in the host cell which participate in the viral cycle. Modulating host components is a strategy which minimizes the development of resistance, since host components are not subject to the genetic variability of the virus. The main disadvantage is the risk of treatment-related side effects. The aim of this review is to describe the main pharmacological agents currently available and new drugs in the pipeline with potential benefit in the treatment of influenza.

© 2016 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La gripe es una enfermedad infecciosa generada por distintos tipos de virus influenza, caracterizada por un cuadro respiratorio

agudo, altamente contagioso. Si bien suele presentarse como formas leves con resolución en 3 a 7 días, también puede predisponer a contraer infecciones secundarias o presentarse en formas severas como neumonía o síndrome de distrés respiratorio agudo, siendo en ocasiones fatal, sobre todo en pacientes de edad avanzada¹⁻⁴. La gripe estacional afecta al 5-10% de la población mundial cada año, resulta en ~3 a 5 millones de casos severos y entre 250.000 y 500.000 muertes. Se puede presentar en forma de brotes

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: j-sznajder@northwestern.edu (J.I. Sznajder).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2016.07.004>

0300-2896/© 2016 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Tabla 1
Fármacos antigripales

	Fármacos actualmente utilizados
<i>Inhibidores del canal iónico M2</i>	<i>Inhibidores de la neuraminidasa</i>
Amantadina	Oseltamivir
Rimantadina	Zanamivir
	Peramivir
	Laninamivir
	Otros grupos farmacológicos
<i>Fármacos activos ante componentes del virus</i>	<i>Fármacos activos ante componentes del huésped</i>
<i>Inhibidores de la unión y de la fusión</i>	<i>Inhibidores de la unión</i>
MBX2329	DAS181 (Fludase®)
Arbidol	Aprotinina
Anticuerpos: CH65, D1-8, HB36.6	
<i>Inhibidores de la polimerasa viral</i>	<i>Inhibidores de endocitosis y fusión</i>
Favipiravir (T-705)	Glicirrizina
VX-787	LJ001
	Bafilomicina A1
	Concanamicina A
	Salifenilalamida
<i>Inhibidores de la nucleoproteína</i>	<i>Inhibidores de la transcripción y transporte del ARN viral</i>
Nucleozina	Geldanamicina
Naproxeno	17-AAG
	Ribavirina
	Viramidina
<i>Inhibidores de la proteína NS1</i>	<i>Inhibidores de la exportación del complejo ribonucleoproteico viral</i>
NSC125044	y de procesos postranscripcionales
JJ3297	Verdinexor
Baicalina	Nitazoxanida
	<i>Inhibidores de vías de defensa intracelulares</i>
	U0126
	PD-0325901
	AZD-6244
	AZD-8330
	RDEA-119
	Ácido acetil salicílico
	Otros agentes con actividad antiinfluenza
	Ouabaína

pandémicos, con alta mortalidad y gran impacto sobre la salud pública⁵.

La vacunación es fundamental en la prevención de la enfermedad y sus complicaciones, principalmente para grupos de riesgo como niños, ancianos, portadores de enfermedades respiratorias crónicas y embarazadas. El tratamiento disponible con fármacos antivirales, de ser administrado de forma precoz, puede reducir el riesgo de complicaciones severas; sin embargo, muchos tipos de virus desarrollan resistencia a fármacos, reduciendo su efectividad, por lo que ha habido un gran interés en los últimos años en el desarrollo de nuevas opciones terapéuticas para combatir la enfermedad. La presente revisión describe los principales agentes farmacológicos disponibles en la actualidad y analiza nuevos medicamentos en estudio con potencial beneficio en el tratamiento de la gripe⁵⁻⁷ (tabla 1).

Estructura y características generales del virus de la gripe

Los virus de la gripe pertenecen a la familia *Orthomyxoviridae* y son clasificados como A, B o C. Los virus influenza A circulan en diversas especies como humanos, equinos, porcinos y aves, mientras que los de tipo B afectan solo a humanos. El cuadro gripal causado por los tipos A y B es indistinguible; por el contrario, la C causa síntomas respiratorios leves⁸⁻¹⁰.

La estructura del virus influenza A consta de una envoltura lipídica que proviene de la célula huésped y lleva ancladas las glucoproteínas hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA), antígenos de superficie usados para clasificar a los virus (por ejemplo, H1N1, H3N2, H5N1). En la membrana se encuentran también las proteínas de matriz M2 y M1, mientras que en el centro de la partícula viral se halla el complejo ribonucleoproteico (segmentos de ARN viral y las

proteínas polimerasa básica 1, polimerasa básica 2 [PB2] y polimerasa ácida [PA]), la nucleoproteína (NP), la proteína de exportación nuclear y la proteína no estructural 2. El genoma es de ARN de cadena simple y segmentado en 8 partes, que dan origen a entre 8 y 12 proteínas del virus¹¹⁻¹⁶.

El ciclo viral

El anclaje a la célula huésped se da a través de la unión de la HA del virus con el ácido siálico de las glucoproteínas o glucolípidos de la membrana celular¹⁷. Las especies de influenza que afectan a humanos reconocen preferentemente el ácido siálico unido a galactosa por una unión α 2,6 (SA α 2,6Gal), que abunda en las células epiteliales del tracto respiratorio^{18,19}. Una vez el virus se une al receptor de membrana, ingresa a la célula huésped por endocitosis y se libera en el citoplasma celular fusionando su membrana con la del endosoma. La HA viral es clave en este paso, ya que al ser escindida por proteasas del huésped^{20,21} expone una región conocida como «péptido de fusión» que interactúa con la membrana del endosoma y determina la fusión de las membranas liberando el contenido del virión al citoplasma celular²²⁻²⁴. Un paso importante para este proceso es la acidificación del endosoma que ocurre a través de un canal iónico formado por la proteína viral M2. Por este canal ingresan protones y favorecen la separación de la proteína de matriz M1 y el complejo ribonucleoproteico del virus, que es así liberado al citoplasma para su posterior importación nuclear²⁵⁻²⁷. Una vez en el núcleo, el ARN viral es transcrito a ARN mensajero (ARNm), que es poliadenilado, hecho fundamental para la expresión de las proteínas virales²⁸. La traducción de las proteínas virales es llevada a cabo por la maquinaria de la célula huésped, y una vez sintetizadas las proteínas PA, PB y NP son importadas al núcleo para

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5723955>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5723955>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)