

## EDITORIAL

*Los recursos preventivos han ocupado lugar importante en la lucha contra las enfermedades producidas por virus.*

*A la vacuna clásica usada desde fines del siglo XVIII, para prevenir la viruela humana, se añadió, casi 100 años después, la vacuna antirrábica y, a principios de este siglo, Theiler obtuvo la vacuna contra la fiebre amarilla. En los últimos años han aparecido en rápida sucesión, vacunas eficaces contra la poliomielitis y el sarampión.*

*Este desarrollo de los recursos preventivos no ha corrido parejo con los intentos que se han hecho para obtener agentes quimioterápicos en las enfermedades por virus. Hace apenas seis años el mero enunciado del tema que nos ocupa, habría carecido de sentido.*

*El carácter esencial que define a los virus dentro del concepto de parásitos intracelulares obligados, se destaca con nitidez tan pronto como se aborda el problema terapéutico. Dada la íntima asociación virus-célula resulta difícil encontrar drogas antivirales que sean inocuas para el organismo. La terapéutica de las enfermedades por virus debe llenar un requisito esencial: la selectividad. Cualquiera que sea la índole del recurso empleado su acción debe dirigirse exclusivamente sobre el virus intracelular, sin lesionar la célula huésped. Esta es la clave del problema que si bien lo hace resaltar en toda su magnitud, destaca al mismo tiempo el objetivo que debe alcanzarse para resolverlo. El hecho pasa a menudo inadvertido en las empeñosas búsquedas que desde hace años se han venido efectuando con la finalidad de encontrar productos que tengan acción contra los virus. Así se ha formado una larga lista en la que se incluyen sustancias con propiedades viricidas "in vitro". Es necesario ponerse en guardia para no transferir la validez de los hallazgos "in vitro" a la que ocurre en el organismo infectado. El poder viricida "in vitro" de una substancia está lejos de ser el índice de su aplicabilidad y eficacia "in vivo". La más de las veces será tóxica para las células del organismo lo que la hace inaplicable; en otras ocasiones, el efecto viricida dejará de manifestarse "in vivo" lo que la hace ineficaz.*

Por drogas antivirales debe entenderse precisamente aquéllas capaces de bloquear o suprimir la actividad biológica que el virus solo despliega en contacto con la célula viva; y no las drogas y sustancias que lo neutralizan o destruyen en suspensiones libres de células.

La búsqueda científica de agentes antivirales ha de basarse en el conocimiento de los procesos bioquímicos que rigen las distintas fases de la multiplicación intracelular del virus. Según esto Wagner<sup>1</sup> ha intentado clasificar los agentes antivirales como sigue:

1) Inhibidores de las etapas iniciales de la infección, etapas que comprenden la adsorción y penetración de las partículas infectantes, v.gr.: la amantadina; 2) Inhibidores de la síntesis del ácido desoxirribonucleico, como la mitomicina C y las pirimidinas halogenadas; 3) Inhibidores del ARN, dependiente del ADN, ejemplo la actinomicina D; 4) Inhibidores de la síntesis proteica, v.gr.: puromicina y análogos de aminoácidos, como la P-fluorofenilalanina; 5) Inhibidores selectivos de la multiplicación viral, entre los que figuran los bencimidazoles, y las guanidinas y biguanidas; 6) Inhibidores de la maduración de partículas virales, verbigracia las proflavinas y las tiosemicarbazonas; 7) Inhibidores de la liberación del virus, como los derivados del ácido metoxifenilmetanosulfónico.

Una vez reconocido el principio teórico sobre el que se apoya la selección de un posible agente quimioterapéutico antiviral debe investigarse la validez de esa hipótesis en la práctica, determinando si la droga en cuestión es activa dentro de un margen aceptable de toxicidad.

Los estudios habrán de efectuarse en diversos sistemas biológicos: cultivos celulares, embriones de pollo y animales de experimentación. Los primeros son de gran utilidad para una selección preliminar; los embriones de pollo ofrecen condiciones adecuadas para determinar la concentración y difusión de la droga en estudio, cuya acción frente al virus permiten evaluar sin la interferencia de reacciones inmunológicas. La información anterior deberá complementarse con la obtenida en los animales de laboratorio.

Sin embargo, no siempre existe correlación entre los resultados que proporcionan los tres sistemas; tampoco la investigación en animales puede extrapolarse a la experiencia humana, por lo que la evaluación final de cualquier sustancia antiviral deberá hacerse en el hombre mismo.

Serán la experiencia y sagacidad del investigador las que marquen las pautas que deben seguirse en los estudios realizados, tanto en los animales como en el hombre. Como la brevedad del tiempo no permite entrar en detalles, me limitaré a señalar algunos criterios de importancia general que es necesario tener en cuenta para que la experimentación, especialmente en los seres humanos, sea conducida con apego estricto a normas éticas y científicas.

Bradford Hill<sup>2</sup> ha señalado algunos principios válidos que son: 1) debe definirse con precisión lo que desea probarse y considerar si este objetivo llena los

*postulados éticos. 2) Elegir un criterio diagnóstico para seleccionar el tipo de paciente que debe incluirse en el experimento. En los procesos agudos puede ser de particular importancia concentrar el ensayo al principio mismo del padecimiento y en los crónicos en alguna etapa de los mismos. 3) La administración de la droga y del placebo a cada paciente deberá determinarse por distribución al azar en grupos comparables y en estudios del tipo llamado "doble ciego". 4) La experiencia ha de diseñarse de tal modo que evitándose los errores de muestreo y de metodología, puedan obtenerse resultados susceptibles de tabularse con criterios objetivos.*

*Espero que las breves consideraciones de esta nota introductora, ayuden a comprender las presentaciones de este Simposio.*

DR. CARLOS CAMPILLO SAINZ