

- bach, D.: *Salmonella edinburg infection in children. A protracted hospital epidemic due to a multiple-drug-resistant strain.* Lancet. 2: 828, 1965.
21. Anderson, E. S.: *Drug resistance in salmonella typhimurium and its implications.* Brit. Med. J. 2: 333, 1968.
22. Olarte, J. y Figueredo, G.: *The sensitivity of Salmonella typhi to synnematin B and other antibiotics. A study of forty freshly isolated strains.* Antibiotics & Chemother. 5: 162, 1965.
23. Njoku-Obi, A. N. y Njoku-Obi, J. C.: *Resistance of Salmonella typhosa to chloramphenicol.* J. Bacteriol. 90: 552, 1965.

III

QUIMIOTERAPIA DE LAS INFECCIONES POR VIRUS¹DR. CARLOS CAMPILLO-SAINZ²

LA BÚSQUEDA científica de nuevos agentes quimioterapéuticos antivirales, se inspira en la necesidad de conocer previamente las bases bioquímicas de su posible mecanismo de acción.

La multiplicación intracelular del virus, es susceptible de inhibirse en cualquiera de sus fases y los procesos bioquímicos que intervienen en cada una de ellas, determinan el tipo de sustancias que eventualmente han de ensayarse como agentes quimioterapéuticos, cuya actividad iría a manifestarse en el sentido previsto. Unas de esas sustancias, como la adamantanamina, bloquean las etapas iniciales de invasión viral; otras, entre las que figuran la mitomicina "C" y algunas pirimidinas halogenadas, evitan la formación de ADN; la síntesis de las proteínas celu-

lares y virales es inhibida por la puromicina; inhibidores selectivos de la multiplicación viral, son algunos derivados de las guanidinas, y, productos de la naturaleza de las tiosemicarbazonas, se oponen a la maduración viral.

Desafortunadamente entre el gran número de posibles agentes quimioterapéuticos, sólo unos cuantos son inocuos para el hombre. Además de la baja toxicidad, estos agentes no deben ser retenidos de manera prolongada por las células, ni han de interferir con los mecanismos defensivos del huésped.

Un juicio "a priori" sobre la eficacia curativa de las drogas en las infecciones por virus no puede ser muy optimista, en virtud de que, en la mayoría de los casos, la presencia misma de los síntomas, indica que el virus ya produjo en el organismo importante y extenso daño celular. Sin embargo, por efecto de la quimioterapia, cabría esperar

¹ Presentado en el simposio sobre "Adelantos en quimioterapia", durante la sesión ordinaria del 7 de mayo de 1969.

² Académico numerario. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

una modificación favorable en el curso ulterior de algunos procesos y la supresión de las complicaciones. Según esto, las drogas están llamadas a tener mayor utilidad con fines preventivos que curativos, siempre que sea posible advertir con cierta exactitud, el momento del contagio.

Presentadas estas breves nociones generales, se hará en seguida una somera revisión de los principales grupos de agentes quimioterapéuticos que han sido experimentados en infecciones humanas por virus, para terminar analizando la situación que actualmente guarda el uso del interferón en tales infecciones.

DERIVADOS DE LAS GUANIDINAS

Las sales solubles de las cloroguanidinas, suprimen la aparición del efecto citopático en cultivos celulares infectados con poliovirus.¹ Esto se explica por la inhibición de la enzima ARN-polimerasa que cataliza la síntesis del ARN viral. A pesar de que estas substancias no demostraron efecto inhibitor "in vitro" sobre los mixovirus,² una cloroguanida, el ABOB, fue ensayado en Suecia con resultados alentadores en la prevención y tratamiento de la influenza.³ Inspirados por estos estudios decidimos, en el Instituto Nacional de Virología, evaluar la eficacia preventiva del ABOB en un brote de influenza "B" que se presentó en 300 niños escolares del Internado Nacional Infantil de la ciudad de México.⁴ El informe detallado de este estudio se presentó a esta Academia en fecha no

lejana. Baste recordar, por ahora, que el ABOB tuvo cierto efecto supresivo sobre las manifestaciones clínicas de la enfermedad, aún cuando no fue capaz de evitar la infección. Además, el efecto terapéutico del ABOB fue estudiado por nosotros⁵ en infecciones causadas por los virus del herpes simple y del herpes zóster, en las cuales demostró tener potente acción analgésica y cierto efecto favorable sobre el curso de la enfermedad. Esto último, sin embargo, se afirma con reservas, en vista de la evolución tan variable que en cuanto al tiempo e intensidad de los síntomas, presentan los brotes herpéticos. Aunque el efecto fue negativo por lo que toca a la supresión de las recidivas, en algunos casos se obtuvieron remisiones más prolongadas que las registradas en la misma persona en brotes anteriores.

En síntesis, puede decirse que en el momento actual, es muy dudoso el beneficio que puede obtenerse con este producto, tanto en la prevención como en el tratamiento de la influenza, sarampión, parotiditis, varicela e infecciones herpéticas, contra las cuales se había preconizado inicialmente.

DERIVADOS DE LA TIOSEMICARBAZONA

Se ha utilizado el compuesto Izatin-B-tiosemicarbazona, conocido con el nombre comercial de Marborán, cuya acción se dirige principalmente a las enfermedades producidas por poxvirus. Al parecer actúa sobre las etapas de ensamble y maduración del virus, puesto que es posible demostrar material antigénico específico en el citoplasma de las células infectadas.⁶

El Marborán ha encontrado un lugar en la prevención de la viruela humana, sobre todo cuando se administra después de la exposición al contagio a personas no vacunadas con anterioridad. La experiencia de la India es concluyente en este sentido: durante una epidemia, los contactos se dividieron en dos grupos comparables de más de un millar de personas cada uno. Todos los sujetos se vacunaron después de la exposición y sólo un grupo fue tratado con Marborán, quedando el otro como testigo. En el grupo tratado, sólo se registraron 3 casos benignos de viruela, mientras que en el otro ocurrieron 78, con 19 defunciones. Es evidente que en estos casos la vacuna no alcanzó a conferir protección.

En contraste con su eficacia preventiva, el Marborán, es útil sólo a condición de que se administre muy tempranamente en el curso de la enfermedad.⁷ Se trata, por último, de una sustancia poco tóxica que como reacciones de intolerancia puede dar lugar a la aparición de náuseas y vómitos.

ADAMANTANAMINA

Ha revelado actividad "in vitro" contra algunos mixovirus, cuya penetración al interior de las células, bloquea pero sin interferir sobre la fase preliminar de adsorción. In vivo manifiesta efecto protector en ratones inoculados con influenza, cuando el tratamiento se inicia dentro de las primeras 48 horas. En los seres humanos, algunos autores afirman, haber obtenido resultados satisfactorios, más en la prevención que en el tratamiento de la

influenza. Nuevos estudios serán necesarios para enjuiciar correctamente esta sustancia que tiene el gran inconveniente de suprimir la reacción inmunológica y cuya inocuidad no ha sido demostrada.

PIRIMIDINAS HALOGENADAS

Han encontrado aplicación en el tratamiento de las infecciones herpéticas. El compuesto de uso más general es el 5-Iodo 2 Desoxiuridina, mejor conocido por sus siglas, con el nombre de IDU. Al incorporar el yodo en la posición 5 del compuesto, se obtiene un análogo de la timidina que compete con ella en la formación de las cadenas de ácido nucleico, dando por resultado la síntesis de un ADN ficticio que es, por tanto, biológicamente inactivo.

Kaufman⁸ lo consideró muy eficaz en el tratamiento tópico de las lesiones corneales por virus de herpes simple. Otros investigadores confirmaron después este resultado inicial; otros más, sin embargo, basándose en su personal experiencia, discrepan de esta opinión en términos más o menos radicales.

La evaluación de un agente curativo en un proceso de curso tan variable como la queratitis herpética, es ciertamente muy difícil. Lo mismo es aplicable a las localizaciones dérmicas de las dos variedades de virus herpéticos. Las conclusiones a que se llegue después de manejar casuísticas de tamaño que incluso podría antojarse grande, puede no ser del todo válidas, habida cuenta de la dificultad que existe para encontrar testigos estrictamente compa-

rables. Aún las recidivas que ocurren en el mismo sujeto, evolucionan fuera de toda predicción.

En el Instituto Nacional de Virología, S. S. A., estudiamos por varios años, más de un centenar de enfermos con infecciones herpéticas, de las variedades simple y zóster localizadas tanto en el globo ocular, como en distintas regiones cutáneas. Nuestras conclusiones que deben tomarse con las reservas impuestas por lo dicho líneas arriba, pueden resumirse en los siguientes puntos:

1. La eficacia terapéutica del IDU, aún en cuadros clínicos semejantes, varía grandemente de un caso a otro, yendo desde resultados rápidos y espectaculares, hasta los negativos en lo absoluto.

2. En general la probabilidad de obtener resultados favorables con el IDU, depende de: a) su utilización temprana; b) la frecuencia repetida de las aplicaciones que asegure el contacto permanente de la droga con la zona afectada; y c) la ausencia de "stress" en el paciente o de la posibilidad de disminuirla.

3. El IDU no evita las recidivas.

4. No se justifica prolongar el tratamiento más de 8 días.

Es oportuno, una vez más, llamar la atención sobre el efecto agravante de los corticoesteroides en los procesos herpéticos. Sin embargo, considerando que las lesiones oculares profundas que afectan al estroma, son debidas a reacciones antígeno-anticuerpo, más bien que a la participación directa del virus, algunos autores han empleado con

buen éxito IDU y corticoesteroides combinados.

Finalmente, el IDU debe restringirse a la modalidad tópica de aplicación, sin que de ninguna manera sea aconsejable su acceso al organismo por otra vía, en vista de que su incorporación al ADN celular, implica el riesgo de producir mutaciones oncogénicas.

INTERFERÓN

El interferón está llamado a ser un agente antiviral de excepcional valor en la práctica clínica. Es activo contra la mayoría de los virus, tiene enorme potencia intrínseca, no es sensibilizante y carece de toxicidad.

La investigación proseguida de continuo durante casi 12 años, sigue ahora líneas bien definidas frente a los problemas que están aún por resolver. En primer lugar como producir interferón en las cantidades requeridas. La producción "in vitro" en cultivos de tejidos humanos o de primates, debe descartarse por ser a todas luces insuficiente. La estimulación endógena es más prometedora. Puede echarse mano de virus considerados inofensivos para el hombre; sin embargo con el virus de Newcastle, es muy estrecho el margen entre la dosis mínima estimulante y la que produce efectos colaterales indeseables; y al experimentar con el virus Semliki, se produjo un caso leve de encefalitis.

Las vacunas de virus atenuado, también estimulan la producción de interferón; pero en el caso del virus de la vacuna del sarampión, la respuesta tarda hasta 10 días en alcanzar niveles

protectores. Además, estas vacunas pueden usarse sólo una vez, ya que los sujetos inmunizados no responden a nuevos estímulos con la producción de interferón.

Corresponde al grupo de investigadores del Laboratorio Merck,⁹⁻¹¹ el mérito de haber demostrado que el estímulo natural del interferón está representado por RNA de doble banda. A la actividad de tales estructuras deben su poder inductor de interferón, el estatolón y la helenina que se obtienen de hongos pertenecientes al género *penicillium*, mediante fermentación de sus cultivos.

Mejores perspectivas como inductores de interferón, ofrecen los polinucleótidos sintéticos. El complejo constituido por los ácidos inosínico y citidílico no muestra toxicidad ni efecto cancerígeno en cultivos celulares, mientras que tanto en estos, como en animales, produjo interferón en cantidades apreciables. Inductores sintéticos de esta naturaleza son relativamente fáciles de obtener en gran escala; sin embargo, las cantidades requeridas para uso clínico, sólo podrán estimarse una vez que las experiencias en el hombre hayan permitido establecer la dosis de inductor que es necesaria para lograr concentraciones protectoras. Se sabe que dosis inferiores a medio microgramo, son suficientes en el conejo; pero esta cifra no puede servir de base para calcular por la simple diferencia ponderal la dosis humana. Por otra parte, debe tenerse en cuenta que los inductores producen tolerancia en el corto lapso de una semana, de donde la ne-

cesidad de una enérgica estimulación inicial capaz de prolongar su efecto más allá de 7 días. En este aspecto, algunos éteres del dextrán se han revelado eficaces para potenciar hasta 100 veces la capacidad estimulante de ciertos inductores.

Obtener interferón en estado de pureza y estudiar más a fondo su estructura química representa otro enfoque del problema. Por tratarse de una proteína de bajo peso molecular, no parece que sea muy difícil llegar a establecer la secuencia de sus aminoácidos. En última instancia la síntesis de interferón, es una posibilidad que no se antoja remota.

Concluyendo: la utilización de interferón como recurso antiviral en las infecciones humanas, se halla actualmente supeditado al problema crítico de su elaboración en escala suficiente para permitir estudios clínicos bien sustentados que resuelvan incógnitas y abran el camino a las muchas que quedan todavía por despejar.

REFERENCIAS

1. Crowther, D. y Melnick, J. L.: *Studies of the inhibitory action of guanidine on poliovirus multiplication in cell cultures*. Virology, 15: 65, 1961.
2. Rightsel, W. A., Dice, J. R. McAlpine, R. J., Timm, E. A. McLean, I. W. r., Dixon, G. J. y Schabel, F. M., Jr.: *Antiviral effect of guanidine*. Science 134: 558, 1961.
3. Sjöberg, B.: *Experiments on prophylaxis and suppression of epidemic influenza with N. N. —anhydrobis—(B-hydroxyethyl) biguanide-HCl (ABOB)*. Antibiot. Med. Clin. Ther., 7: 97, 1960.
4. Campillo, C., Bravo, M. de Mucha, J., Verastegui, R. y Zamudio, R.: *Evaluación de la acción preventiva de la 1.1 (3-oxapentametileno) biguanida, en un*

- brote de influenza B*. Rev. Inst. Salubr. Enferm. Trop. 20: 8, 1960.
5. De Mucha, J., Buentello, L. y Campillo, C.: *Efecto de la 1.1 (3-oxapentametileno) biguanida (ABOB) en infecciones hepáticas humanas*. Rev. Invest. Salud Públ. XXVI, 2: 155, 1966.
 6. Bach, M. K. y Magee, W. E.: *Biochemical effects of isatin B-Thiosemicarbazone on development of vaccinia virus*. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 110: 565, 1962.
 7. Bauer, D. J., Dumbell, K. R., Fox Hulme, P. y Sadler, P. W.: *The chemotherapy of variola major infection*. Bull. World Health Org. 26: 727, 1962.
 8. Kaufman, H. E.: *Successful therapy of viral keratitis*. Postgrad. Med. Med., 35: 518, 1964.
 9. Lampson, G. P., Tytell, A. A., Field, A. K., Nemes, M. M. y Hillman, M. R.: *Inducers of interferon and host resistance. I. Double stranded RNA from extracts of penicillium funiculosum*. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. 58: 782, 1967.
 10. Field, A. K.: *Inducers of interferon and host resistance. II. Multistranded synthetic polynucleotide complexes*. Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. 58: 1004, 1967.
 11. Tytell, A. A.: *Inducers of interferon and host resistance. III. Double stranded RNA from reovirus type 3 virions (reo 3 RNA)*. Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. 58: 1719, 1967.
-