

LUCHA CONTRA LAS VIROSIS MEDIANTE AGENTES ANTIVIRICOS¹

George J. Galasso²

Las enfermedades infecciosas víricas constituyen un serio problema mundial; periódicamente se identifican "nuevas" enfermedades como resultado de estudios epidemiológicos más eficaces y de mejores técnicas para el diagnóstico de virus. Todavía más importante, a medida que aprendemos a combatir el cáncer y a llevar a cabo trasplantes de órganos y tejidos, el paciente inmunosuprimido es más sensible a las infecciones víricas. En la actualidad existen muy pocos agentes antivíricos de aceptación generalizada aunque las investigaciones recientes son alentadoras. En este artículo se analiza la situación de los agentes aprobados así como la de aquellos que se consideran más prometedores.

Introducción

Con el éxito de los antibióticos y vacunas en los países desarrollados ha ido disminuyendo la preocupación por las enfermedades infecciosas. Las infecciones bacterianas están en gran medida bajo control; se ha erradicado la viruela (en gran parte gracias a los esfuerzos de la OMS), y gracias a la inmunización es posible combatir la poliomielitis, el sarampión, etc. No obstante, las enfermedades infecciosas, y en especial las virosis, continúan siendo un grave problema mundial por su morbilidad y mortalidad tanto en los países desarrollados como en los países en desarrollo.

Si se excluyen las principales causas de mortalidad, es decir, enfermedades car-

diovasculares, cáncer y causas no naturales como accidentes, más del 20% de las muertes restantes en un país desarrollado como Estados Unidos de América se deben a enfermedades infecciosas. En cuanto se refiere a la morbilidad, el 25% de los pacientes que solicitan atención médica en Estados Unidos lo hacen a causa de enfermedades infecciosas, y es muy probable que en los países en desarrollo los porcentajes sean considerablemente más altos. Así pues, las enfermedades infecciosas, y en especial las virosis, siguen siendo una de las principales causas de sufrimiento humano y pérdida económica.

El medio más eficaz para combatir las enfermedades víricas es la prevención mediante la inmunización. En casos en que no se puede disponer de vacunas o en que éstas no se emplean, el único medio de terapia consiste en utilizar agentes antivíricos. Sin embargo, en la actualidad son pocos los agentes antivíricos aceptados internacionalmente. Esto es resultado de diversos factores, el principal de los cuales es la

¹ Publicado en inglés en el *Bulletin of the World Health Organization*, Vol. 59, Nº 4, 1981.

² Sección de Desarrollo y Aplicaciones, Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas, Institutos Nacionales de Salud. Dirección postal: National Institutes of Health, National Institute of Alergy and Infectious Diseases, Development and Applications Branch, Bethesda, MD 20205, EUA.

naturaleza misma de la partícula infectante. El virus se replica en el interior de la célula, mientras que en el exterior de ésta es esencialmente una sustancia inerte. Una vez que entra en la célula, el virus puede adueñarse de muchos de los procesos de ésta y transformarla en una fábrica de replicación de virus. En consecuencia, para que un agente antivírico sea eficaz es preciso que penetre en la célula e inhiba en forma selectiva la replicación de los virus sin afectar las funciones normales de la célula. Esta es una hazaña que muchos consideran imposible; anteriormente se pensaba que sería sumamente difícil que un agente semejante no interfiriera con el metabolismo normal de la célula, lo que impidió que muchos científicos se dedicaran a la investigación en este campo. Empero, los estudios realizados a partir de 1970 lograron cambiar esta actitud al demostrar que efectivamente se podían usar con éxito agentes antivíricos en pacientes que presentaban graves virosis, y desde entonces se ha renovado el interés en este campo.

Agentes antivíricos aprobados

Los pocos agentes antivíricos aprobados actualmente por las autoridades nacionales y reconocidos mundialmente como agentes eficaces son la amantadina, iodo-desoxiuridina, adenina arabinósido y trifluorotimidina. Más adelante se analizarán otros compuestos que en la actualidad se encuentran bajo estudio.

Amantadina

La amantadina tiene una historia interesante que demuestra, en parte, la resistencia y escepticismo de los investigadores y clínicos respecto a los agentes antivíricos. La excesiva morbilidad mundial que se presenta durante las epidemias de influenza y

el consiguiente aumento en la mortalidad han resistido a todas las medidas adoptadas para remediarlas. Si bien las vacunas son eficaces, no se las utiliza, con excepción de la URSS y EUA, para prevenir epidemias sino para prevenir la influenza en individuos especialmente expuestos. Por otra parte, la eficacia se reduce aún más por la deriva genética y los cambios periódicos que se presentan en la composición antigénica del virus. Otro problema es la tendencia de los pacientes inmunizados, y de algunos clínicos, a considerar influenza cualquier infección respiratoria grave, con lo que dan la impresión de que la vacuna no fue eficaz.

Así pues, si bien la inmunización sigue siendo el método de control más eficaz, es necesario recurrir a otros posibles medios para los casos en que la equivalencia antigénica entre la vacuna y el virus circulante no sea perfecta o en que las vacunas no se hayan administrado. En tales circunstancias pueden ser útiles los agentes antivíricos.

Uno de dichos compuestos es el clorhidrato de amantadina. Ya en 1963 se informó por primera vez que el compuesto poseía actividad antivírica contra el virus de la influenza A y los estudios clínicos que se realizaron con el fármaco dieron por resultado que en 1966 la Administración de Alimentos y Medicamentos (AAM) de EUA aprobara su empleo en la prevención de la influenza asiática, H2N2. Poco tiempo después, un editorial del *Journal of the American Medical Association* expresó la opinión de que el fármaco no era tan eficaz como cabía esperar y que tenía efectos secundarios indeseables. Este editorial, junto con el escepticismo general respecto a los agentes antivíricos, dio por resultado que se redujera el interés en el fármaco.

En 1968 se presentó la influenza de Hong Kong (H3N2) y la AAM prohibió al fabricante que vendiera la amantadina para este brote pues sólo la había aprobado para el de H2N2, y ello a pesar de que se había demostrado en pruebas *in vitro* que el fármaco era eficaz contra todas las cepas conoci-

das del virus de la influenza A. En consecuencia, era necesario efectuar más estudios clínicos, pero las dificultades—la renuencia mostrada por los clínicos y los problemas relativos al empleo de un fármaco profiláctico—impidieron que se llevaran a cabo. No obstante, puesto que la amantadina presentaba también un efecto benéfico en el tratamiento del parkinsonismo, se continuó fabricando con este fin. Estudios realizados en la URSS en miles de voluntarios proporcionaron pruebas de la eficacia profiláctica de la amantadina y la ausencia de efectos secundarios importantes. Posteriormente, en 1976, ante la amenaza de la gripe porcina y la considerable cantidad de información que se había recopilado sobre los efectos secundarios, obtenida a partir del empleo del fármaco en miles de pacientes que padecían parkinsonismo y en otros estudios, la AAM aprobó el fármaco para la prevención y el tratamiento de todas las infecciones por virus de la influenza A.

Sin embargo, era difícil romper con las costumbres y los prejuicios creados con el transcurso de los años y el fármaco no se aceptaba todavía. Por lo tanto, cuando en 1978 apareció la influenza A/URSS/77 (H1N1), el Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas, de EUA, decidió efectuar más estudios. Durante el brote inicial en 1978-1979, Monto *et al.* (1) llevaron a cabo un experimento en doble anonimato y con testigos tratados con placebo en 286 estudiantes universitarios. El estudio demostró que el índice de eficacia en la prevención de la influenza clínica confirmada en el laboratorio era del 70,7%. De igual importancia fue la información sobre los efectos secundarios, pues el estudio demostró que, en caso de presentarse, se manifestaban en las primeras 48 horas del tratamiento, por lo común eran leves y en general incluían insomnio, mareos o vértigos, dificultad para concentrarse y somnolencia. Una investigación minuciosa demostró que los efectos secundarios no eran más graves que los causados por muchos antihistamínicos que están a disposi-

ción de todos. En este estudio, el índice de abandonos fue del 6,2%.

Gordon Douglas también estudió el valor terapéutico de la amantadina. En casos en que se administró el fármaco en infecciones ya establecidas de virus de influenza A, se aceleró la mejoría de la enfermedad clínica y de la fisiopatología pulmonar.

Una vez que éstos y otros estudios semejantes señalaron el valor de la amantadina, y ante la renuencia de los clínicos a utilizarla, los Institutos Nacionales de Salud de EUA celebraron una conferencia sobre este tema. Un grupo imparcial de expertos revisó la información y a sus conclusiones se les dio amplia publicidad. En resumen, el grupo de expertos concluyó que la amantadina era útil, se debía usar en la población a la que se procuraba atender a la primera prueba real de un brote de influenza A en la comunidad y su uso debía continuarse durante todo el período de exposición, aproximadamente cinco semanas. Como se observó, el fármaco es también útil en el tratamiento temprano de la influenza. Fuera de EUA y de la URSS la amantadina no ha tenido mucha aceptación.

En fecha más reciente surgió un interés creciente por un análogo de la amantadina, la rimantadina. Estudios de laboratorio han demostrado que es igualmente eficaz que la amantadina, y estudios clínicos, que se asocia con menos efectos secundarios. Algunos investigadores de la URSS consideran que la rimantadina es el fármaco de elección. En la actualidad se están llevando a cabo estudios, tanto en EUA como en la URSS (2, 3) para evaluar y comparar los dos fármacos.

Van Voris *et al.* (4) compararon la eficacia terapéutica de la amantadina y la rimantadina en casos de influenza que se presentan en forma natural. A 45 estudiantes universitarios de Michigan con influenza A H1N1 comprobada se les trató al azar con amantadina (14 estudiantes), rimantadina (19 estudiantes) y placebo (12

estudiantes). En el grupo que recibió amantadina, la mejoría se observó dentro de las primeras 24 horas; tanto el grupo que recibió amantadina como el que recibió rimantadina presentaron una notable mejoría a las 48 horas. Los dos grupos tratados con los fármacos volvieron más rápidamente a clases, necesitaron menos aspirina y arrojaron menos virus que el grupo tratado con placebo. En este estudio ambos fármacos resultaron eficaces, aunque la amantadina tuvo un efecto más rápido y los investigadores la consideraron el fármaco de elección. Los resultados de dos estudios efectuados recientemente en EUA y en los que se compara el uso de estos dos fármacos en la profilaxis y en la terapia, así como sus efectos secundarios, respaldan estas conclusiones; se espera con interés la publicación de la información correspondiente.

Adenina arabinósido

La 9- β -D-arabinofuranosiladenina (ara-A) es especialmente interesante puesto que fue el primer agente antivírico aprobado por una autoridad nacional para el tratamiento general de una enfermedad que pone en peligro la vida. Se ha demostrado sin lugar a dudas la eficacia de este fármaco contra la encefalitis herpética comprobada mediante biopsia encefálica. En fecha más reciente también se demostró que el fármaco era eficaz en el tratamiento del herpes neonatal y hace poco tiempo se terminó un estudio cuyo objetivo era evaluar su eficacia contra la varicela zoster (herpes zoster) en pacientes inmunosuprimidos.

Todavía se desconoce la incidencia mundial de la encefalitis herpética; no es una enfermedad común, pero su índice de mortalidad puede llegar al 70%, con graves secuelas en un gran porcentaje de sobrevivientes. En el estudio inicial con testigos tratados con placebo, se demostró que la administración parenteral del ara-A

reducía la mortalidad del 70 al 28%, con una reducción concomitante de las secuelas neurológicas debilitantes en los pacientes tratados. No obstante, los pacientes que ya se encontraban en estado de coma no se beneficiaron con la terapia.

Si bien el estudio se efectuó en un número relativamente pequeño de pacientes, los resultados fueron estadísticamente significativos y suficientes para que se aprobara el uso clínico del fármaco. Sin embargo, posteriormente se prosiguió el estudio y se analizaron los resultados de 75 casos comprobados mediante biopsia encefálica (5). El índice de mortalidad fue muy similar al que se obtuvo en el primer estudio; 67% de los pacientes tratados estaban vivos un mes después del inicio del tratamiento. El examen de otros estudios realizados demostró que el índice de sobrevivencia de los pacientes que no fueron tratados con ara-A fue del 28%. La vigilancia durante un año de los sobrevivientes indicó que al cabo de ese tiempo el 53% era normal (30/56), el 29% presentaba un debilitamiento leve (16/56) y el 18% había sido gravemente afectado (10/56). El diagnóstico temprano es de vital importancia para obtener los mejores efectos y es preciso señalar que es difícil efectuar el diagnóstico clínico sin una biopsia encefálica. En el segundo estudio con ara-A, se diagnosticaron clínicamente 132 casos; no obstante, sólo 75 (57%) se comprobaron mediante biopsia.

Al aumentar la incidencia del herpes genital, en el mundo entero se ha agravado la amenaza del herpes neonatal. La mayor parte de estos niños adquieren la infección de la madre inmediatamente antes o durante el momento del parto. Por lo general se presentan tres manifestaciones clínicas en la primera o dos primeras semanas del nacimiento. La infección puede estar diseminada, con participación de varios órganos que con frecuencia incluyen el encéfalo; localizada en el sistema nervioso central (SNC); o localizada en la piel, ojos o boca.

La enfermedad del SNC, bien sea diseminada o localizada, representa más del 75% de todos los herpes neonatales, con índices de mortalidad del 82 y 40%, respectivamente. Recientemente se realizó otro estudio en un grupo en que la mortalidad de base era algo mayor, para evaluar la eficacia del ara-A. La mortalidad en niños con enfermedad localizada del SNC se redujo de 50 a 10%; en casos de enfermedad diseminada hubo una reducción de 86 a 57%. Considerándola en su conjunto, la mortalidad se redujo de 74 a 38%. La mortalidad no se asoció con infecciones localizadas en la piel, ojos o boca. Se presentaron secuelas graves en el 38% de los pacientes de esta categoría que recibieron placebos, pero en ninguno de los que recibieron la farmacoterapia (6).

Todavía no se ha terminado de evaluar un estudio que se efectuó para probar la eficacia de este fármaco contra el herpes zoster aunque en el análisis preliminar de la información parece presentar efectos benéficos.

Uno de los problemas que plantea este fármaco es su relativa insolubilidad. Es preciso administrarlo por instilación lenta, con grandes cantidades de líquido. En consecuencia, sería conveniente obtener una preparación más eficaz. El monofosfato de adenina arabinósido (ara-AMP) es más soluble que el ara-A, se puede administrar por inyección en lugar de instilación y presenta la misma distribución farmacológica. La aplicación tópica, tanto del ara-A como del ara-AMP contra el herpes genital o labial ha dado resultados negativos; los fármacos no parecen ser capaces de penetrar la piel para llegar a las células afectadas.

Recientemente se ha informado que el ara-A y el ara-AMP son eficaces contra la hepatitis B crónica activa y en un caso el tratamiento sucesivo con ara-AMP e interferón dio los mejores resultados. Sin embargo, es preciso realizar más estudios controlados para determinar la eficacia de este tratamiento.

Ungüentos que contienen iododesoxiuridina, adenina arabinósido o trifluorotimidina

La queratoconjuntivitis herpética es una infección grave por un virus del herpes simple (por lo general VSH-1) que afecta a un individuo de cada 1 000 y es una de las principales causas de ceguera corneal. Es una enfermedad sumamente dolorosa que se puede diagnosticar fácilmente por la presencia característica de úlceras dendríticas que se ramifican en la córnea y que se pueden colorar con fluoresceína. Después de la infección inicial, el virus puede volverse latente; todavía no se conoce en detalle el mecanismo exacto. Se presentan recurrencias en el 26% de los pacientes en los dos primeros años posteriores al ataque inicial y en el 43% de los pacientes que han sufrido un segundo ataque.

Puesto que el ataque agudo se limita a la córnea superficial y se presta al tratamiento tópico, el problema de la toxicidad pareció menos grave y esto dio por resultado que se aprobara por primera vez el empleo de un fármaco para el tratamiento de una virosis. En 1962 se demostró por primera vez que la iododesoxiuridina (IDU) era eficaz, si bien pronto se hizo evidente que no siempre lo era en la clínica. El fármaco puede producir resistencia vírica y se ha observado toxicidad ocular.

La pomada de adenina arabinósido (ara-A) resultó eficaz en el tratamiento de esta infección, y en 1977 los servicios oficiales de EUA autorizaron su uso. Es por lo menos tan activa como la de IDU, y probablemente más. Está indicada sobre todo en los pacientes que no han mejorado con IDU o en los que se han observado signos de toxicidad ocular.

Algunas autoridades nacionales también han aprobado el uso de la trifluorotimidina (F₃T) para el tratamiento de esta enfermedad. En el Reino Unido y en EUA se ha llevado a cabo una considerable cantidad de investigaciones sobre la eficacia de este

compuesto. Si bien es difícil recomendar un fármaco de elección preferente, algunos estudios indican que la F₃T es el más eficaz, seguido inmediatamente por el ara-A y la IDU en tercer lugar.

Existen otros compuestos para el tratamiento de la queratoconjuntivitis herpética, pero no han recibido la aceptación general de la IDU, ara-A o F₃T. Dichos compuestos incluyen 5-etil-2-desoxiuridina, CIH de tromantadina e iododesoxicidina. No se dispone de información confiable sobre la eficacia de estos tres compuestos.

Si bien los ataques agudos de esta infección se pueden tratar eficazmente con IDU, ara-A o F₃T, estos compuestos no son eficaces en caso de recurrencia. Una vez que el virus se ha establecido en la latencia, los agentes antivíricos de los que se dispone en la actualidad no son capaces de erradicarlo. Por lo tanto, se necesitan compuestos nuevos que sean más eficaces. Entre los nuevos compuestos, el aciclovir y la (E)-5-(2-bromovinil)-2-desoxiuridina parecen ser los más prometedores, aunque queda por demostrar su eficacia contra el virus latente. En el presente, los mejores resultados se han obtenido con interferón combinado con el desbridamiento termomecánico del epitelio corneal dañado o con terapia de F₃T.

Agentes antivíricos prometedores que aún no han sido aprobados para uso generalizado

Ribavirín

Se ha demostrado que el ribavirín es un compuesto que posee un amplio espectro de actividad contra los virus con ARN y con ADN en cultivo de tejidos y en sistemas modelos de animales. Suscitó gran interés el descubrimiento de que el fármaco era eficaz contra la influenza A y B; no obstante, los estudios clínicos ulteriores produjeron resultados contradictorios. Un estudio en doble anonimato y con testigos tratados con

placebo que se realizó recientemente (7) demostró con claridad que el fármaco, administrado durante cinco días en dosis de 100 mg/día, comenzado en las primeras 48 horas de la enfermedad clínica, no tuvo ningún efecto. Por otra parte, el fármaco es más tóxico que la amantadina y la rimantadina y origina aumentos significativos en las concentraciones de bilirrubina y en los recuentos de reticulocitos. En consecuencia, no se recomienda su empleo como fármaco administrado por vía oral contra la influenza aunque se sigue investigado como aerosol para tratar casos más graves de esa enfermedad.

En cambio, son más interesantes sus posibilidades contra los arenavirus. Estudios de laboratorio en primates no humanos indicaron que es eficaz contra los agentes de la fiebre de Lassa y de la fiebre hemorrágica boliviana (virus Machupo), así como contra el virus Pichinde. En 1978 se llevó a cabo un estudio en Sierra Leona con la colaboración de los Centros para el Control de Enfermedades (EUA) y el ribavirín que se administró por vía oral (1g/día) a pacientes con fiebre de Lassa, no tuvo ningún efecto. Los estudios realizados en monos demostraron que la administración por vía intravenosa o intramuscular de dosis más altas salvó a los animales incluso siete u ocho días después de la infección con el virus de la fiebre de Lassa. Los resultados fueron todavía mejores cuando se administró el fármaco junto con inmunoplasma. En Sierra Leona se inició hace poco tiempo un estudio aleatorio; los pacientes que presenten concentraciones de aspartato aminotransferasa superiores a 150 U (los que se encuentran en mayor peligro de morir) se tratan por vía oral con ribavirín únicamente o con ribavirín más una inyección de inmunoplasma Lassa. El ribavirín se administra en una dosis de ataque de 2 g, seguida por 1 g cuatro veces al día durante cuatro días, y después por 0,5 g tres veces al día durante seis días. Es demasiado pronto para predecir el resultado del estudio, aunque ante-

riores ensayos con animales fueron alentadores.

Interferón

El interferón continúa siendo el compuesto de mayor interés en el campo de agentes antivíricos/anticáncer. En una época se publicó una gran cantidad de artículos, incluso en la prensa profana, acerca del interferón; para los medios masivos de comunicación se trataba de un fármaco milagroso recientemente descubierto. En realidad, ha despertado el interés científico, principalmente como agente antivírico, durante cerca de 25 años. Las razones de esta larga gestación son bien conocidas para los especialistas y no las analizaremos con detalle en este artículo; nos limitaremos a decir que la evolución ha sido interesante y ha presentado períodos de intensificación de la actividad.

En realidad, sólo ha sido posible evaluar las posibilidades de este cuerpo desde que se desarrollaron métodos de producción que hicieron posible contar con cantidades suficientes para realizar estudios clínicos. Estos, a su vez, condujeron a un sinnúmero de descubrimientos acerca de la forma en que actúa y de sus posibilidades en la terapia del cáncer. Todas estas actividades han suscitado intereses más amplios, y las investigaciones efectuadas en los dos últimos años han dado por resultado muchos hallazgos y avances importantes.

Debe establecerse desde el principio que no hay ninguna razón verdadera para creer que el interferón sea un fármaco milagroso. La mayor parte de los investigadores en este campo consideran que tendrá un efecto benéfico en el tratamiento de enfermedades infecciosas y del cáncer, pero que tan solo será un fármaco más entre muchos otros. Puede resultar excelente en combinación con otros agentes quimioproliféricos/terapéuticos, pero no hay ninguna prueba de que sea una "penicilina" para las virosis. Por otra parte, con el advenimiento de téc-

nicas de recombinación del ADN y las esperanzas de contar con grandes cantidades de interferón de gran pureza a bajo precio, es preciso fomentar la realización de estudios clínicos para evaluar sus posibilidades.

Una de las cualidades definidas del interferón es su relativa carencia de toxicidad. No carece por completo de efectos secundarios, pero siempre se pueden dominar. Se han convertido en realidad las primeras esperanzas de que la purificación ulterior redujera los efectos secundarios, aunque algunos de ellos, como los que se producen sobre la médula ósea, y la fiebre, no se han podido eliminar.

Los interferones son un grupo de proteínas que se pueden inducir en varias células mediante diversos agentes y que tienen la capacidad de hacer que otras células se vuelvan resistentes a la infección por una amplia gama de virus de ADN y ARN. Además del efecto antivírico, los interferones pueden alterar la superficie de las células e intensificar o modular el sistema inmunizante. Pueden estimular a los macrófagos y a las células destructoras naturales y pueden inhibir la proliferación de células. Cuanto más se estudian, más propiedades se identifican.

Si bien en un principio se creyó que los interferones eran glucoproteínas, estudios recientes indican que el componente proteínico por sí solo es suficiente para producir efectos. Mediante el uso de antisueros específicos, se ha demostrado que existe una diferencia entre el interferón de los leucocitos y el de los fibroblastos (α - y β -interferones, respectivamente), de la misma manera que existe una diferencia entre estos dos y el interferón inmunizante (γ -interferón). Las técnicas de recombinación del ADN condujeron de inmediato a la representación gráfica del genoma del interferón y de la secuencia de aminoácidos de la proteína del interferón. Estas técnicas también revelaron que existen más de 10 tipos diferentes de γ -interferón y probablemente múltiples tipos de β -interferón.

En 1969 y años siguientes se llevaron a cabo los primeros estudios clínicos contra las infecciones de influenza y de rinovirus. Los científicos soviéticos presentaron información que indica que para la profilaxis de la influenza era suficiente administrar algunas gotas de una fórmula que contenía 1 000 unidades/ml por vía nasal, mientras que los científicos ingleses y estadounidenses encontraron que era preciso administrar múltiples dosis de altas concentraciones antes de poder observar algún efecto. Incluso un total de $1,4 \times 10^7$ unidades en 39 dosis, en rociamiento intranasal, durante un período de cinco días comenzando antes de la inoculación de los virus, resultó ser sólo parcialmente eficaz. En la actualidad en la URSS se dispone de pequeñas dosis de interferón para combatir la influenza.

A mediados de la década de 1970-1980 se investigó la eficacia del interferón contra el herpes zoster localizado en pacientes inmunosuprimidos con tumores malignos. Se descubrió que $3-30 \times 10^6$ unidades de interferón por día, en dos dosis, durante un período de cinco a ocho días, podían disminuir la propagación dentro del dermatoma primario, impedir la diseminación cutánea, reducir el dolor y disminuir las complicaciones viscerales, en especial con la dosis más alta. Una de las principales contribuciones de estos estudios, realizados por T. Merigan de la Universidad de Stanford, fue la gran cantidad de información que se obtuvo acerca de la farmacología del interferón. Lo anterior alentó a otros investigadores a estudiar el interferón en infecciones crónicas, incluyendo el cáncer. Los más importantes entre éstos son los estudios iniciados a mediados del decenio de 1970 a 1980 por H. Strander, K. Cantell y sus colegas contra el sarcoma osteógeno. A causa de la escasez de pacientes y del largo período de observación ulterior necesario, estos estudios todavía continúan y la eficacia del interferón aún no está clara. No obstante, los informes periódicos sobre el estudio parecen prometedores. Después de conseguir

la reducción de la masa tumoral se sigue administrando interferón a los pacientes durante más de un año (3×10^6 unidades por lo menos tres veces por semana). Al cabo de tres años de observación se encuentra que en el grupo tratado con interferón todavía viven el doble de pacientes que en el testigo. Si bien estos resultados sólo pueden ser considerados preliminares, son lo bastante prometedores, si se suman a los obtenidos en las enfermedades infecciosas, para fomentar nuevos estudios sobre el empleo del interferón en el tratamiento del cáncer.

Estudios como los mencionados se están llevando a cabo en todo el mundo y, aparte del sarcoma osteógeno, se concentran en el mieloma múltiple, linfoma, melanoma y cáncer mamario. Otros estudios se dedican al carcinoma nasofaríngeo, de especial interés en el Lejano Oriente, y los resultados preliminares son prometedores.

Si bien es demasiado pronto para sacar conclusiones en cuanto a la eficacia del interferón contra el cáncer, en términos generales parece que tiene un efecto positivo en 10 a 30% de los pacientes con mieloma, linfoma, melanoma o cáncer mamario; sin embargo, el beneficio no parece ser permanente una vez terminada la terapia. Es necesario efectuar más estudios con un número mayor de pacientes y dosis más altas durante períodos más largos. Los resultados positivos que se han observado hasta el momento han sido en pacientes con afectación de tejidos blandos y no en pacientes con una enfermedad extendida en órganos principales tales como el hígado o el pulmón. Como ya se dijo anteriormente, la ventaja del interferón es su relativa carencia de toxicidad y es posible que resulte más eficaz si se lo usa en combinación con otros fármacos.

Aunque nuestra experiencia con el interferón contra las enfermedades infecciosas comenzó antes, el interés que despertó en el campo del cáncer eclipsó los primeros estudios. Los resultados en procesos tales como

el zoster, la queratitis herpética y las verrugas son interesantes y alentadores; no obstante, ninguno de ellos es lo bastante impresionante para recomendar el tratamiento sistemático con interferón. Anteriormente se mencionaron los estudios efectuados sobre las enfermedades respiratorias y el zoster. En la actualidad se están llevando a cabo otros estudios importantes sobre la eficacia del interferón contra la queratitis herpética, varicela, herpes genital, citomegalovirus y papiloma laríngeo (considerado como enfermedad infecciosa a causa de la etiología vírica del papiloma).

El principal objetivo de los estudios sobre queratitis herpética y herpes genital consiste en determinar si el tratamiento de la infección primaria tiene algún efecto en las recurrencias. No se espera que el interferón sea capaz de erradicar el virus una vez establecida la latencia, pero sí que ayude a prevenir la infección recurrente.

Se ha estimado que, en los países desarrollados, aproximadamente un niño de cada 5 000 de menos de 15 años de edad está recibiendo fármacos inmunosupresores y se encuentra en gran riesgo de contraer una infección de varicela. Entre estos niños inmunocomprometidos, el 33% evolucionará a complicaciones viscerales, con un índice de mortalidad del 7%. Se están llevando a cabo estudios sobre el uso del interferón en la prevención y tratamiento de pacientes ambulatorios que no pueden recibir inmunoglobulina contra la varicela.

Otras infecciones agudas para las cuales se investiga el interferón incluyen la conjuntivitis causada por adenovirus, la citomegalovirus en pacientes con trasplantes renales, verrugas, rabia e infecciones por virus Ebola.

En diversos estudios se ha informado del efecto del interferón en la hepatitis B crónica activa. Esta infección tiene importancia mundial, en especial en Africa y en el Lejano Oriente, y se calcula que existen aproximadamente 176 millones de portadores en el mundo. Alrededor del 10% de todos los

casos de hepatitis B aguda evolucionan a una infección crónica con las resultantes secuelas de cirrosis y, a veces, carcinoma hepatocelular primario. En consecuencia, sería muy conveniente disponer de un medio para erradicar el proceso crónico. Los informes sobre la eficacia del interferón son contradictorios; algunos de los primeros estudios señalaban que el interferón por sí mismo era eficaz, mientras que, según otros, el efecto era temporal. En conjunto, estos estudios, en gran parte sin ningún control, indican que el interferón por sí solo tiene algún efecto, principalmente en mujeres, pero que los beneficios no bastan para indicar éste como el tratamiento de elección. En general, parece que el monofosfato de adenina arabinósido (ara-AMP) es más eficaz y, por lo menos según la opinión de un investigador, el tratamiento sucesivo de estos pacientes con ara-AMP e interferón produjo los mejores resultados. Es necesario efectuar estudios con testigos para evaluar la eficacia del ara-AMP solo y en combinación con el interferón.

El papiloma laríngeo recurrente, aunque no es común, es una infección grave que requiere frecuente tratamiento quirúrgico, en muchos casos, cada pocas semanas durante varios años. Se ha informado de casos, en un principio de Suecia, pero posteriormente de clínicas de toda Europa, EUA y Japón, indicativos de que el interferón era eficaz para mitigar las papilomatosis más intensas; el tratamiento sostenido con interferón impidió el crecimiento. Estos informes de casos son bastante expresivos, pero hay que efectuar un estudio adecuadamente controlado para determinar la eficacia y el papel del interferón en esta enfermedad.

Si bien el análisis anterior se centra en el interferón exógeno, también se están realizando varios estudios sobre el uso de inductores de interferón. Hay quien sostiene que los inductores son más prácticos que el interferón exógeno. En un principio el problema del costo era importante,

pero con las técnicas modernas para la producción de interferón se espera que el costo y la disponibilidad dejen de ser un problema. Es preciso mencionar el otro argumento, que los inductores son inmunopotenciadores más potentes y que pueden inducir todos los distintos tipos de interferón, mientras que el material en clones es más específico. Sin embargo, los inductores son más tóxicos que el interferón exógeno.

En este artículo no se analizan las ventajas relativas de los interferones α -, β - y γ -; se tiene más experiencia con los tipos α y β , que presentan algunas diferencias, como el tropismo por los tejidos, pero son pequeñas. Es probable que el tercer tipo, el γ - interferón, posea un potencial clínico considerablemente diferente, aunque todavía no esté demostrado. Otros problemas se refieren a los posibles efectos nocivos del interferón en el asma bronquial, artritis reumatoide, enfermedades autoinmunitarias, etc. Al ritmo actual de progreso, muchos de estos problemas serán resueltos en un futuro cercano.

Aciclovir

Uno de los agentes antivíricos más prometedores que actualmente se está investigando clínicamente es el aciclovir.³ Es particularmente interesante porque inhibe selectivamente la replicación de los virus del herpes simple y, en consecuencia, debería ser un fármaco menos tóxico. Estos virus parecen encontrarse entre los más sensibles al tratamiento con agentes antivíricos, coincidencia afortunada, ya que causan gran variedad de enfermedades clínicas, desde el herpes simple de los labios hasta la encefalitis y, como se dijo anteriormente, el herpes genital, cuya incidencia está aumentando.

El aciclovir se fosforila mediante una timidina quinasa específica para el virus

del herpes que no está presente en las células que no están infectadas. Estudios realizados con animales han demostrado la eficacia de este producto en el tratamiento de una gran variedad de infecciones por el virus del herpes simple. Las pruebas preclínicas de inocuidad indicaron una toxicidad moderada y reversible, y ninguna teratogenicidad. En la actualidad se están llevando a cabo estudios clínicos contra la encefalitis herpética, herpes neonatal, zoster y herpes genital.

Bromovinildesoxiuridina

Otro compuesto igualmente interesante, aunque en una etapa mucho más temprana de experimentación, es la bromovinildesoxiuridina. Se trata también de un agente antivírico muy específico que es más eficaz contra el VHS-1 que contra el VHS-2; asimismo, parece ser eficaz contra el zoster. Se piensa que la selectividad del fármaco depende de su conversión a 5'-monofosfato mediante la timidina quinasa inducida por el virus. Estudios en marcha con animales indican que detiene la evolución de la enfermedad incluso después de la aparición de los síntomas. Este fármaco presenta la ventaja de ser bastante eficaz por vía oral. En Europa se han iniciado estudios clínicos y la información preliminar indica que da buenos resultados contra el zoster.

Ácido fosfonofórmico

En 1974 se demostró que el ácido fosfonofórmico (AFA) poseía una amplia actividad contra el herpes y los resultados de los estudios realizados con animales fueron sumamente interesantes. El fármaco es activo contra el herpes ocular y genital, encefalitis herpética e infecciones cutáneas de herpes; parece ser más eficaz que el ara-A, ara-C, IDU y ribavirín, los cuatro compuestos de eficacia conocida

³ 9-(hidroxietoximetil) guanidina.

contra el herpes. No obstante, los estudios de inocuidad/toxicidad revelaron que los huesos de los animales tratados retenían el compuesto y en consecuencia decayó el interés. Se inició una búsqueda para encontrar análogos igualmente eficaces, y muy pronto se demostró que el ácido fosfonofórmico era igualmente activo y menos irritante que el AFA si se le aplicaba tópicamente en la piel. En la actualidad se están efectuando estudios en Suecia para evaluar la eficacia de este fármaco contra el herpes labial. Antes de poder usar este medicamento en forma sistemática es necesario evaluar con exactitud el problema de retención por los huesos.

Arildona

La arildona (4-[6-(2-cloro-4-metoxi)fenoxihexil]-3,5-heptanodiona) y otros compuestos químicamente relacionados constituyen un nuevo tipo de agente antivírico que inhibe selectivamente la replicación de algunos virus de ADN y ARN, incluyendo los virus del herpes, poliovirus, rinovirus, picornavirus y virus sincicial respiratorio. Parece inhibir la ruptura de la túnica de los virus y ha sido muy eficaz en los sistemas modelo en los que se ha probado si estaba presente antes o en el momento de la infección.

Otros agentes químicos de interés

Es preciso mencionar diversos compuestos que se encuentran bajo estudio o cuyo uso es limitado. En Europa se cuenta con 5-etil 2'-desoxiuridina, CIH de tromantadina e iododesoxicidina para tratar infecciones de herpes ocular; sin embargo, aún no se ha determinado su eficacia clínica. Se ha demostrado que la 2-desoxi-D-glucosa inhibe *in vitro* algunos virus tunicados, pero aún falta demostrar adecuadamente su eficacia clínica. Pare-

ce que un interesante análogo de la pirimidina, 2'-fluoro-5-iodoaracitosina (FIAC), recientemente sintetizado, posee buena actividad antivírica contra los virus del herpes en comparación con los otros agentes que son eficaces contra estos virus en pruebas *in vitro*. En la actualidad se están realizando estudios para evaluar su potencial clínico; si bien su citotoxicidad es mínima, también se están llevando a cabo estudios para contrarrestarla con desoxicidina. Se están estudiando numerosos análogos nucleótidos y nucleósidos con potencial antivírico, demasiados para describirlos en este artículo. Shannon y Schabel (8) los han analizado detalladamente. Como se dijo anteriormente, la mayor parte de estos compuestos son eficaces contra los virus del herpes. No obstante, continúa la búsqueda de agentes contra los virus de ARN. Uno de dichos compuestos es la 2-amino-1-(isopropil sulfonil)-6-bencimidazol fenilcetona/oxima. Fruto de los extensos estudios realizados por Igor Tamm sobre los bencimidazoles, la eficacia de este compuesto contra los rinovirus ha sido ensayada en el Reino Unido por el Servicio de Resfriado Común, del Consejo de Investigaciones Médicas. En estudios en cultivos de órganos con diversos serotipos de rinovirus recientemente aislados de pacientes, se demostró que este compuesto es un inhibidor eficaz de la replicación vírica, con un alto coeficiente terapéutico. Esto, junto con su modo de acción específico para los virus y su idoneidad para la administración por vía oral, indica que puede usarse en la quimioterapia contra el resfriado común en seres humanos. Si bien es cierto que el ácido ascórbico durante años ha despertado mucho interés en la prevención del resfriado común, un examen cuidadoso de todos los estudios realizados sobre sus efectos profilácticos y terapéuticos indica que no se puede atribuir ningún beneficio a las altas dosis recomendadas.

Otros dos agentes que es preciso men-

cionar son el levamisol y el metisoprinol. Se han discutido mucho estos compuestos, en particular el segundo que en un principio se consideró como un agente antivírico; en fecha más reciente se lo ha recomendado como inmunopotenciador. Se supone que estos dos agentes pueden ser eficaces en el tratamiento de virosis puesto que estimulan el sistema inmunizante de tal forma que incrementan la respuesta de uno o más de sus elementos. No obstante, si bien estos agentes, en especial el metisoprinol, han estado disponibles durante varios años y han sido objeto de una extensa publicidad, el examen cuidadoso de todas las publicaciones no permite descubrir ninguna prueba evidente de su eficacia clínica.

Conclusiones

La demostración de que determinados agentes antivíricos se pueden utilizar eficazmente en infecciones progresivas, graves, agudas y crónicas ha despertado un interés creciente en el descubrimiento y experimentación de nuevos agentes antivíricos. Es evidente la necesidad de dichos agentes, en especial en los países en desarrollo, por ejemplo, para el tratamiento de la fiebre Lassa, el virus Ebola y la rabia. La lista de virosis que podrían responder a los agentes antivíricos es muy extensa y en los últimos años el número de agentes potencialmente útiles ha aumentado a un ritmo satisfactorio. Aún más importante es el hecho de que el costo de estos agentes es razonable; las nuevas técnicas que se han desarrollado harán seguramente que el precio del interferón llegue a ser muy accesible.

La virología ha llegado al punto en que no es necesario depender de la buena suerte para descubrir agentes antivíricos. Los especialistas en virología molecular son ahora capaces de identificar enzimas y proteínas específicas de los virus y los quí-

micos pueden elaborar agentes bloqueadores específicos. Es preciso explorar todas las posibilidades de terapia combinada empleando agentes que afecten las diferentes etapas de la replicación de los virus. Es impresionante el potencial que para un futuro no muy lejano ofrece una gran cantidad de agentes antivíricos clínicamente útiles.

Como primer paso, la OMS se ha mantenido informada de los avances más recientes en este campo, de manera que puedan aplicarse de inmediato en donde sean más necesarios. Sin embargo, es preciso examinar con espíritu crítico toda la información disponible y asegurarse de que las afirmaciones de eficacia no se hagan prematuramente. Como se subrayó anteriormente en diversos ejemplos, aunque las perspectivas son alentadoras, la eficacia sólo se puede determinar después de llevar a cabo estudios adecuadamente controlados. No obstante, se espera que en los próximos años se pondrá a disposición de la comunidad mundial un gran número de agentes antivíricos eficaces.

Resumen

En este artículo se analiza la situación de varios agentes antivíricos aprobados por las autoridades nacionales, así como la de otros compuestos que aún no han sido aprobados para uso generalizado pero que parecen ser prometedores. La amantadina se utiliza en la URSS y EUA para prevenir la influenza en individuos especialmente expuestos, si bien aún no ha tenido mucha aceptación en otras partes del mundo. Estudios recientes han demostrado que un análogo de este fármaco, la rimantadina, es igualmente eficaz y produce menos efectos secundarios. La eficacia de la adenina arabinósido se ha probado en el tratamiento de la encefalitis herpética y del herpes neonatal. Varios ungüentos que contienen este fármaco, iododesoxiuridina, o trifluo-

rotimidina se han empleado con buenos resultados en el tratamiento de la queratoconjuntivitis aguda, pero no son eficaces en caso de recurrencia. Entre los agentes antivíricos que aún no han sido aprobados para uso generalizado, el ribavirín parece ser eficaz contra los arenavirus. Los resultados obtenidos con interferón en procesos tales como el herpes zoster, la queratitis herpética y las verrugas son interesantes y alentadores, si bien no lo bastante impresionantes para recomendar el tratamiento sistemático con este compuesto. En la actualidad se están llevando a cabo otros estudios sobre la eficacia del interferón contra la queratitis herpética, herpes genital, citomegalovirus, adenovirus, rabia e infecciones por virus Ebola. Uno de los agentes más prometedores que se está in-

vestigando es el aciclovir porque inhibe selectivamente la replicación de los virus del herpes simple. La bromovinildesoxiuridina parece ser eficaz contra el VHS-1 y el zoster. El ácido fosfonofórmico es activo contra el herpes ocular y genital, encefalitis herpética e infecciones cutáneas del herpes. La arildona y otros compuestos relacionados inhiben selectivamente la replicación de los virus del herpes, rinovirus, poliovirus, picornavirus y virus sinciciales respiratorios. Además, se están realizando estudios en diversos compuestos que pueden ser eficaces en el tratamiento de las virosis, por lo que se espera que en los próximos años podrá contarse con un gran número de fármacos antivíricos clínicamente útiles. ■

REFERENCIAS

1. Monto, A. S. *et al.* Prevention of Russian influenza by amantadine. *J Am Med Assoc* 241:1003-1007, 1979.
2. Indulen, M. K. y Kalinina, V. A. Studies on the antiviral effect and mode of action of the anti-influenza compound rimantadine. In: Collier, L. H. y Oxford, J. O. eds. *Developments in antiviral therapy*, New York, Academic Press, 1980.
3. Zlydnikov, D. M. *et al.* Study of rimantadine in USSR; a review of the literature. *Rev Infect Dis.* (En prensa.)
4. Van Voris, L. P. *et al.* Oral amantadine therapy of naturally occurring influenza A/USSR/77H1N1. *J Am Med Assoc* 245:1128-1131, 1981.
5. Whitley, R. J. *et al.* Herpes simplex encephalitis; vidarabine therapy and diagnostic problems. *N Engl J Med* 304:313-318, 1981.
6. Whitley, R. J. *et al.* Vidarabine therapy of neonatal herpes simplex virus infection. *Pediatrics* 66:495-501, 1980.
7. Smith, C. B. *et al.* Lack of effect of oral ribavirin in naturally occurring influenza A virus (H1N1) infection. *J Infect Dis* 141:548-554, 1980.
8. Shannon, W. y Schabel, F. Antiviral agents as adjuncts in cancer chemotherapy. *Pharmacol Ther* 11:263-390, 1980.

Antiviral agents for the control of viral diseases (Summary)

This article presents an analysis of the status of several antiviral agents approved by national authorities and of other promising compounds

not yet approved for general use. Amantadine is being used in the USSR and the USA to prevent influenza in high-risk individuals,

although it has not been widely accepted in other parts of the world. Recent studies have shown that an amantadine analogue, rimantadine, is equally effective and produces fewer side-effects. The effectiveness of adenine arabinoside in the treatment of herpes encephalitis and neonatal herpes has been demonstrated. Several ointments containing adenine arabinoside, iododesoxyuridine or trifluorothymidine have been used with good results in treating acute keratoconjunctivitis, although they are not effective in recurrences. Among the antiviral agents not yet approved for general use, ribavirin seems to be effective against arenaviruses. The results obtained with interferon in conditions such as herpes zoster, herpetic keratitis and warts are interesting and encouraging, however none are yet sufficiently impressive that routine treatment with this compound could be recommended. Other

studies currently in progress concern the role of interferon in herpetic keratitis, genital herpes, cytomegaloviruses, adenoviruses, rabies and the Ebola virus infections. One of the most promising agents being investigated is acyclovir because it selectively inhibits replication of herpes simplex viruses. Bromovinyldeoxyuridine seems to be effective against HSV-1 and herpes zoster. Phosphonoformic acid is active against ocular and genital herpes, herpes encephalitis and cutaneous herpes infections. Arildone and other related compounds selectively inhibit the replication of herpes viruses, rhinoviruses, polioviruses, picornaviruses and respiratory syncytial viruses. Furthermore, several compounds that may be effective for the treatment of viral infections are under study and it is expected that several clinically effective antiviral agents will be available within the next few years.

Luta contra as viroses por meio de agentes antivirosos (Resumo)

Neste artigo analisa-se a situação de vários agentes antivirosos aprovados pelas autoridades nacionais, assim como a de outros compostos que ainda não obtiveram aprovação para serem empregados em forma generalizada, mas que parecem ser prometedores. A amantadina usa-se na União Soviética e nos Estados Unidos para prevenir a influenza em indivíduos especialmente expostos, embora ainda não tenha recebido muita aceitação noutras partes do mundo. Estudos recentes teem demonstrado que um análogo deste medicamento, a rimantadina, é igualmente eficaz e produz menos efeitos secundários. A eficácia da adenina arabinósida tem-se provada no tratamento da encefalite herpética e do herpes neonatal. Vários unguentos que contem este medicamento, iododesoxiuridina ou trifluorotimidina teem sido empregados com bons resultados no tratamento da keratoconjuntivite aguda, mas não são eficazes em caso de recidiva. Entre os agentes antivirosos que ainda não foram aprovados para uso generalizado, o ribavirin parece ser eficaz contra os arenavirus. Os resultados obtidos com interferon em processos como o herpes zoster, a keratite herpética e as

verrugas, são interessantes e alentadores embora não suficientemente impressionantes para recomendar o tratamento sistemático com este composto. Atualmente estão-se realizando outros estudos sobre a eficácia do interferon para combater a keratite herpética, o herpes genital, o citomegalovirus, o adenovirus, a raiva e as infeções por virus Ebola. Um dos agentes mais prometedores que se está investigando é o aciclovir porque inibe seletivamente a multiplicação dos virus do herpes simple. A bromovinildesoxiuridina parece ser eficaz contra o VHS-1 e o herpes zoster. O ácido fosfonofórmico é eficaz contra o herpes ocular e o genital, a encefalite herpética e as infeções cutâneas derivadas do herpes. A arildona e outros compostos relacionados iniben seletivamente a multiplicação dos virus do herpes, rinovirus, poliovirus, picornavirus e virus sinciciais respiratórios. Além disto, estão-se realizando estudos sobre diversos compostos que podem ser eficazes no tratamento das viroses, pelo que se espera que nos próximos anos se poderá contar com um grande número de medicamentos antivirosos clinicamente úteis.

Lutte contre les viroses au moyen d'agents antiviraux (Résumé)

On analyse, dans cet article, la situation de divers médicaments antiviraux approuvés par des autorités nationales, de même que celle d'autres produits qui n'ont pas encore été approuvés pour l'usage généralisé, mais qui semblent prometteurs. L'amantadine s'utilise en URSS et aux EUA pour protéger de l'influenza les individus spécialement susceptibles, quoique ce produit n'ait pas encore été bien accepté dans d'autres parties du monde. Des études récentes ont démontré qu'un produit analogue à ce médicament, la rimantadine, est d'une efficacité égale et déclenche moins d'effets secondaires. L'efficacité de l'adénine arabinoside a été vérifiée dans le traitement de l'encéphalite herpétique et de l'herpès du nouveau-né. Plusieurs pommades contenant ce médicament, iodoesoxiuridine et trifluorotimidine ont été employées avec de bons résultats pour le traitement de la kérato-conjonctivite aiguë, mais elles ne sont pas efficaces en cas de rechute. Parmi les agents antiviraux qui n'ont pas été approuvés pour usage généralisé, la ribavirine semble être efficace contre les arénavirus. Les résultats obtenus avec les interférons, dans des cas tels que l'herpès zoster, la kératite herpétique et les verrues sont

intéressants et encourageants, quoiqu'ils ne soient pas assez impressionnants pour recommander leur usage dans un traitement systématique. A l'heure actuelle, d'autres recherches ont été entreprises sur l'efficacité de l'interféron contre la kératite herpétique, le herpès génital, le citomégalo-virus, l'adénovirus, la rage et les infections par virus Ebola. Un des produits les plus prometteurs à présent à l'étude est l'aciclovir parce qu'il inhibe de façon sélective la résurgence des virus de l'herpès simple. La bromovinyldeoxyuridine semble être efficace contre le VHS-1 et le zoster. L'acide phosphonoformique est actif contre l'herpès oculaire et génital, contre l'encéphalite herpétique et contre les infections cutanées de l'herpès. L'arildone et autres produits de la même famille inhibent de façon sélective la résurgence des virus de l'herpès, du rhinovirus, du poliovirus, du picornavirus et des virus syncytiaux respiratoires. De plus, on est en train de faire des recherches sur divers médicaments qui pourraient être efficaces dans le traitement des viroses, ce qui donne l'espoir de pouvoir disposer d'un grand nombre de médicaments antiviraux cliniquement utiles, au cours des prochaines années.

LA CUENTA ATRAS HA COMENZADO

El Día Mundial de la Salud se celebrará el 7 de abril de 1983 bajo el lema Salud para todos: La cuenta atrás ha comenzado. Esta cuenta regresiva recordará que sólo 17 años nos separarán entonces del año 2000. Pero el lema intenta, además, difundir el mensaje de que la población del mundo es responsable, en gran medida, de su propia salud, y de que los esfuerzos que se realizan para alcanzar las metas que la OMS se ha fijado para el año 2000 sólo darán fruto si se logra informar, motivar y convencer a millones de seres humanos del valor de su participación personal. De acuerdo con las Naciones Unidas, que ha designado 1983 como el año de las comunicaciones, ha llegado la hora de aprovechar al máximo todos los medios de comunicación para informar y educar a la población estimulándola a proteger, fomentar y mantener su propia salud.