

ARTICULOS DE INTERES

SULFONAMIDAS Y ANTIVIRALES

Clement Pelaez Elizabeth Gheder¹

RESUMEN

Las **sulfonamidas** son derivados de la *sulfanilamida*, un componente de la estructura del ácido sulfanílico de acción antimicrobiana. Este grupo de medicamentos presenta acción similar a la del PABA (ácido para-aminobenzoico), presentando propiedades ácidas débiles por el grupo sulfamilo además de ser hidrosolubles. Su empleo favoreció a la disminución de las cifras de morbilidad y mortalidad de infecciones tratables, obteniendo aplicación terapéutica para el tratamiento de infecciones de las vías urinarias, prostatitis, enfermedades de transmisión sexual, osteomielitis y diarrea, y al ser combinado con otros fármacos, mejoró su rendimiento en tratamientos de profilaxia y de infecciones microbianas específicas.

Por su parte, los **antivirales** son fármacos utilizados en el tratamiento de enfermedades provocadas por virus, su acción se relaciona a la inhibición del ciclo de replicación de ADN o RNA viral, respondiendo en función a la inmunidad del portador de la enfermedad. Actualmente su uso está difundido a raíz de la gran frecuencia de enfermedades virales, como es el caso del SIDA, siendo empleados como un tratamiento útil en algunas de las enfermedades virales.

PALABRAS CLAVE

Antiviral, Sulfonamida, Virus, Bacterias

SULFONAMIDAS

Las **sulfonamidas** son fármacos quimioterápicos que se utilizan en el tratamiento de infecciones bacterianas en seres humanos. En 1908 el químico Paul Gelmo trabajó en la tinción de bacterias con un colorante químico rojo que tenía como componente principal a la sulfanilamida, posteriormente este colorante fue sintetizado en 1932 como Prontosil o Sulfamidocrisoidina por los investigadores Josef Klarer y Fritz. En 1935 el investigador Gerhard Domagk apreció la capacidad bactericida del Prontosil frente a infecciones estreptocócicas en ratones atribuyendo el valor quimioterápico del fármaco. Años más tarde se empleó el uso del Prontosil en tratamientos clínicos de pacientes con infecciones meningocócicas, obteniendo resultados positivos en el tratamiento de la enfermedad, abriendo paso al nuevo campo médico del uso de quimioterapia antibacteriana en 1936. En la actualidad las sulfonamidas poseen menos toxicidad por su formulación mejorada con mayor eficacia en su actividad contra bacterias Gram positivas y negativas ejerciendo una acción bacteriostática.^{1,2, 4,5, 7}

Las sulfonamidas tienen acción bacteriostática, detienen el crecimiento de las colonias bacterianas siendo antagonistas competitivos del PABA que sirve para la síntesis del ácido fólico en las bacterias, quienes necesitan del PABA extracelular para producir ácido dihidrofólico necesario para la producción de las purinas y síntesis de ácidos nucleicos inhibiendo de esta forma su crecimiento y reproducción.^{1, 4, 5}

¹ Univ. Tercer Año Facultad de Odontología UMSA

CLASIFICACION DE LAS SULFONAMIDAS

Las sulfonamidas se clasifican de acuerdo a la velocidad de absorción y eliminación en seis grupos que son por ^{1, 2, 4}

1. acción intestinal de poca absorción:¹
 - Succinilsulfatiazol
 - Sulfaguanidina
 - Ftalilsulfatiazol
 - Sulfasalazina
2. uso tópico:¹
 - Sulfadiazinaargéntica
 - Sulfamilón (en quemaduras)
 - Sulfacetamida
3. eliminación ultralenta:¹
 - Sulfaleno
 - Sulfadoxina
4. eliminación lenta:¹
 - Sulfadimetoxina
 - Sulfametoxipiridazina
5. eliminación media:¹
 - Sulfametoxazol
 - Sulfamerazina
 - Sulfadiazina

6. eliminación rápida:¹
 - Sulfametizol
 - Sulfametazina
 - Sulfisoxazol

FARMACODINAMIA DE LAS SULFONAMIDAS

Las sulfonamidas tienen acción antimicrobiana ante microorganismos como: ^{4, 5, 6, 8}

- Gram positivos: Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus; Bacillus anthracis y Clostridium. ^{4, 5, 6, 8}
- Gram negativos: Neisseria meningiditis, Neisseria gonorrhoeae; Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Haemophilus ducreyii, Salmonella y Brucella. ^{4, 5, 6, 8}
- Actinomicetas y Clamidias: Actinomyces israeli; Chlamydia trachomatis. ^{4, 5, 6, 8}

Fuente: Elaboración propia

Eliminación rápida Vida 4-7h	Dosis niños	Dosis adultos	Frecuencia
Sulfisoxazol	25 mg/kg inicial luego 150 mg/kg/día	2-4 g inicial, luego 4-8 g/día	4-6 h
Sulfametizol		500-1000 mg	6-8 h
Sulfametazina		Inicial 3-4 g, luego 4 g día	6 h
Eliminación media 11-24 h	Dosis niños	Dosis adultos	Frecuencia
Sulfametoxazol	50-60 mg/kg inicial, luego 25-30 mg/kg	160/800 mg	8-12 h
Sulfamerazina		Inicial 3-4 g, luego 4 g día	6 h
Sulfadiazina		Inicial 3-4 g, luego 4 g día	6 h
Eliminación lenta 24-60 h	Dosis niños	Dosis adultos	Frecuencia
Sulfadimetoxina	10 -20 mg/Kg/d	0,5-1g /día	24 h
Sulfametoxipiridazina	10 -20 mg/Kg/d	0,5-1g /día	24 h
Eliminación Ultralenta >60 h	Dosis niños	Dosis adultos	Frecuencia
Sulfaleno	30 mg/kg	2g	7 días
Sulfadoxina	De acuerdo a tratamiento para malaria asociada a pirimetamina	De acuerdo a tratamiento para malaria asociada a pirimetamina	

FARMACOCINETICA DE LAS SULFONAMIDAS

Las sulfonamidas se absorben por vía oral y tópica, tienen mala absorción por vía oral y se absorben bien por el estómago y el intestino delgado, su velocidad de absorción es variable para los distintos compuestos por lo cual se clasifican en acción corta media o larga dependiendo de la vida media. La biotransformación se realiza en el hígado y el riñón conjugándose con el ácido acético a nivel del nitrógeno amínico, la vía de excreción se da por la orina en forma libre y acetilada en forma de glucuronidos. Su concentración terapéutica alcanza entre 50-100ug/ml en procesos de infecciones leves.^{1, 2, 4, 5}

Se distribuyen en los tejidos incluyendo el líquido cefalorraquídeo, la placenta y el feto.

ANTIVIRALES

Los **antivirales** por su parte, **son** fármacos que inhiben la actividad de un virus y poseen un índice terapéutico bajo ante un virus latente. Los antivirales fueron descubiertos gracias a un estudio genético sobre la estructura molecular de los organismos, dando lugar al primer antiviral para el tratamiento del herpes virus en los años 60. El conocimiento de la estructura de los virus, dio paso a las investigaciones de compuestos antivirales eficaces en la inhibición de la replicación viral o anulación de la síntesis de ácido nucleico dirigida por el virus.^{2, 4, 9, 10}

Los antivirales inhiben la síntesis de ADN viral bloqueando al virus mediante el acoplamiento a la membrana de la célula y la entrada al interior, actúan inhibiendo diferentes tipos de enzimas que hacen vulnerables a las células, la más importante, la polimerasa que facilita la unión de ácidos nucleicos.^{1, 9, 10}

FARMACODINAMIA DE LOS ANTIVIRALES

Los antivirales presentan acción virostática y se caracterizan por ser inhibidores de la síntesis de la polimerasa del DNA viral, evitando la invasión de células virales mediante el ensamblaje, replicación y liberación viral. Los antivirales actúan sobre:^{4, 9, 10}

- Virus Herpes simple y virus de herpes Zoster.
- Citomegalovirus.
- Virus del VIH.

CLASIFICACION DE LOS ANTIVIRALES

Se clasifican en antiviricos no VIH (análogos de los nucleosidos), antiviricos anti VIH inhibidores de la transcriptasa inversa.^{1, 2, 4}

1.- Antiviricos No VIH

Análogos de los nucleósidos:¹

- Anti herpes virus: aciclovir, famciclovir, penciclovir, ganciclovir, idoxuridina, trifluridina, valaciclovir, vidarabina, cidofovir, análogo citidinico que actúa sobre Citomegalovirus (CMV), brivudina análogo halogenado de la timidina inhibidor de DNA actúa sobre el herpes simple y el herpes zoster.^{1,4}
- Análogo sintético de nucleósidos de amplio espectro: ribavirina empleado por vía oral junto con el interferón que son alfa 2a, 2b en infección por virus de la hepatitis C, niños con neumonías por virus y respiratorios sincitial.^{1,4}
- Aminas tricíclicas: amantadina, rimantadina.^{1,4}
- Análogos de los pirofosfatos: foscarnet.^{1,4}
- Interferones: alfa 2a, 2b, n3, Beta, Gama.^{1,4}

2.- Antiviricos anti VIH^{1, 4}

Inhibidores de la transcriptasa inversa¹

- Análogos de nucleósidos: adefobir, carbobir, didanocinaestavudina, lamivudina, zidovudina, zalcitabina, abacavir, tenofovir, entricitavina.^{1,4}
- Inhibidores no nucleosidos de la transcriptasa inversa: nevirapina, efavirenz, etravirina.^{1,4}

Inhibidores de la proteasa

- Análogos de los no nucleósidos: delabirdina, loverida, nevirapida.
- Inhibidores de la proteasa: indinavir, saquinavir, ritonavir, nelfinavir, lopinavir, atazanavir, fosamprenavir, tipranavir, darunavir.¹
- La enfuvirtida es el representante único de la familia de inhibidores de la fusión (o inhibidores de entrada), utilizada en terapia combinada por infección de VIH.¹

FARMACOCINETICA DE LOS ANTIVIRALES

La biodisponibilidad varía de acuerdo al antiviral desde un 10% a 30% y va disminuyendo conforme se aumenta la

dosis, tiene una concentración plasmática máxima de 0.4 a 0.8ug/ml en promedio. En la aplicación por vía intravenosa, las concentraciones plasmáticas máximas y mínimas promedian entre 0.8 y 0.7ug/ml tras una administración de 8h. Se distribuyen ampliamente entre tejidos corporales líquido céfalo raquídeo, humor acuoso y vesículas, la concentración en saliva es pequeña. Se depura mediante los riñones por medio del filtrado medular y se excreta hacia los túbulos su volumen de distribución es de alrededor de 2 veces el volumen de agua corporal total y se excreta en su mayoría sin cambios en la orina.^{1,2,4}

BIBLIOGRAFIA

1. Villa F. L., Esteban C., Macia M. A.; Guía Terapéutica Farmacológica Medimecum; 15^{ta} edición; Editorial Wolters Kluwer Health Pharma Solutions; Madrid - España 2011; 541-578

Fuente: Elaboración Propia

ANTIVIRAL	Dosis niño	Dosis adulto	Frecuencia
Amantadina	5-8 mg/kg/día	200 mg/día	12-24 h
Idoxuridina	1 gota el solución al 0,1%	1 gota el solución al 0,1%	4 h
Aciclovir	15-30 mg/Kg/día	200-800 mg	4-8 h
Famciclovir	No disponible	250-500 mg	8 h
Rivabirina	60 mg/ml en 2 h c/6-8 h	1,5 mg/kg/h en aerosol, 12-20 h/día 600-1200 mg/12h	Niños c/3-7 días Adultos 12-20 h
Cidofovir	No disponible	5 mg/kg EV	c/7 d por 2 semanas
Foscarnet	180 mg/kg/d inicial c/8h 90 mg/kg/d dosis única	2,4 mg intravítreo en o,1 ml 2 veces/sem 120-240 mg/kg EV 60-120 mg/kg	c/12 h dosis única
Interferon alfa	5 millones UI/día 10 millones UI/días alternos Por 4 semanas	5-10 mg/kg/día EV 0,4 mg intravítrea	c/12 h
Zanamivir	>12 años igual que adultos	10 mg	c/12 h
Oseltamivir	30-75 mg	75 mg	c/12 h
Zidovudina	3 m a 2 años: 360-480 mg/m ² /día VO c/4-6 h 80-160 mg/ m ² /día EV c/6 h	>12 años 500-600 mg/día c/12 h VO 1-2 mg/Kg/4 h EV	
Hidroxiurea	Igual adultos	1 gota en solución 0,1%	c/4 h

2. Litter M.; Compendio de Farmacología; Sulfonamidas y otros quimioterápicos; 4^{ta} edición; Editorial "El Ateneo"; Buenos Aires - Argentina 1995; 292-293; 750-759
3. Balcazar Canaviri J.; Farmacología Básica; 2^{da} edición; Editorial Facultad de Medicina UMSA; La Paz-Bolivia 2001; 95-99
4. Hardman J., Limbird L.; Goodman y Gilman las Bases Farmacológicas de la Terapéutica; 10^{ma} edición; Editorial McGraw Hill Interamericana; México D.F.- México 2003; 1085-1194; 1329-1357; 1333-1337; 1337-1338; 1354-1355.
5. Macias B., Villa M.V., Lapresa R.G., Hernández G. J., Sanz F.; Sulfonamidas como Ligandos; Estudios de ADN Interacción y la Actividad Nucleasa; Journal of Inorganic Biochemistry. Jun 2011-2012; 115: 64-71
6. Deng Z., Lin Z., Zou X., Yao Z., Tian D., Wang D., Yin D.; Modelo de Hormesis y su Mecanismo de Toxicidad Basado en la Detección de Quorum Sobre la Toxicidad de las Sulfonamidas para Photobacterium Phosphoreum; Volumen 14; Environ SciTechnol 2012 jun 17., Epub 2012 Jul 6; 7746-7754;
7. Conolly C., Golden J., Scheneider B.; Un sorprendente nuevo agente quimioterapéutico enfermedad infecciosa pediátrica y la introducción de sulfonamida en Sydenham Baltimore Hospital; Bull Hist Med 2012; 86 (1): 66-93
8. Shah S., Rivera G., Asgfaq M.; Los recientes avances en la clínica medicinal de sulfonamidas, diseño racional como tumoral, antibacterias y agentes anti-inflamatorios; Volumen 13; Mini Rey Med Chem 2012; 22 (13): 50-55
9. Ramírez S., Pérez S., Hernandez T.; Guía de Tratamiento antirretroviral para las personas adultas que viven con el VIH/ SIDA; volumen 56; Revista de investigación clínica 2004 marzo/ Abril; 253-271
10. Ono F., Yasumoto S., Furumura M.; Comparación entre famciclovir y valaciclovir para el dolor agudo en adultos inmuno competentes en pacientes japoneses con Herpes Zoster; J; Journal Dermatology Jun 2012; (10):1346