

Artículo de Revisión - Review Article

Revisión sobre el Estado Actual de las Drogas Antivirales

Marwan Aguilar y Pedro Michelli.

Cátedra de Anatomía Patológica y Laboratorio de Patología Molecular, Escuela de Medicina Luis Razetti, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

Resumen

Los virus ocupan un lugar prioritario entre las patologías infecciosas siendo una de las primeras causas de morbilidad y mortalidad en la población infantil, como en los casos de las enfermedades respiratorias y las diarreas. Siendo parásitos intracelulares la estrategia más usada contra ellos ha sido la de las vacunas, sin embargo, los agentes antivirales constituyen una forma alterna no solo preventiva sino como tratamiento. En este trabajo hacemos una revisión general sobre las drogas antivirales y sus principales mecanismos de acción a nivel viral y celular, mencionando las más utilizadas que existen hasta ahora, así como las nuevas descubiertas muchas de las cuales lo han sido a partir de especies vegetales de los bosques tropicales (medicina natural). Esta constante búsqueda se ha realizado debido a que muchas de las drogas antivirales actuales son citotóxicas e inducen el fenómeno de resistencia viral. En este sentido, el bosque tropical ha resultado ser una fuente importante de estos nuevos compuestos con actividad antiviral por ser la comunidad biótica más prolífica del planeta y entre la biodiversidad que posee también comprende la diversidad bioquímica la cual es la menos conocida. Estimaciones señalan que solo el 1% de las especies del bosque tropical ha sido investigado con fines de buscar productos secundarios con posibles propiedades farmacológicas. La pandemia del SIDA con sus infecciones oportunistas y la aparición de cepas resistentes de innumerables patógenos, así como de nuevos agentes emergentes, ha hecho patente esa urgencia.

Palabras claves: Antivirales, resistencia, citotoxicidad. *Rev Soc Med Quir Hosp Emerg Perez de Leon* 2008; 39(1):1-10. Recibido 08 Diciembre 2007, Aceptado 13 Enero 2008.

Abstract

Viruses occupy important place in infectious pathologies and are primary causes of infantile morbidity and mortality, such as respiratory diseases and diarrheas. Being intracellular parasites vaccines have been the most common strategy utilized against them, nevertheless antiviral drugs agents can be useful not only as preventives but therapeutic. In this work we do a general review about antiviral drugs and their principal mechanisms of action at the viral and cellular level, describing the most utilized that already exist until now, and the new ones discovered many of them originated from vegetal species of tropical forest (natural medicine). This constant searching has been done because many of the currently viral drugs are cytotoxic and induce the phenomenon of viral resistance. In this sense the tropical forest has resulted in a source of new compounds with antiviral activity because it is the most prolific biotic community of the planet, having in its biodiversity also the much less known biochemical diversity. Only 1% of forest species has been searched looking for products with pharmacological properties. AIDS pandemic with the opportunistic infections and the apparition of resistant strains of many pathogens, and also the newly surge of emergent diseases clearly remark this necessity.

Key Words: antivirals, resistance, cytotoxicity. *Rev Soc Med Quir Hosp Emerg Perez de Leon* 2008; 39(1):1-10. Received 08 December 2007, Accepted 13 January 2008.

Introducción

Los virus ocupan un lugar prioritario entre las patologías infecciosas, siendo una de las primeras causas de mortalidad en la población infantil así como del 80% de la morbilidad, sobre todo en los casos de las enfermedades respiratorias y diarreas ¹. Por ser parásitos intracelulares la estrategia más usada contra ellos ha sido la de las vacunas,

sin embargo una forma alterna para combatirlos se basa en la búsqueda de drogas antivirales las cuales no son solo preventivas como las vacunas sino que tienen uso en su tratamiento. Precisamente uno de los logros científicos más notables de la cuarta parte del siglo pasado ha sido el desarrollo de drogas eficaces contra un número creciente de patógenos virales. A comienzos de la década

de los años 50 se obtuvo el primer agente antiviral derivado de la sulfonamida. Desde entonces, se dispone de varios compuestos para uso terapéutico que actúan en distintos blancos del ciclo replicativo de los virus. Todavía en 1975 se pensaba que la terapia antiviral no sería posible, debido a que los virus animales son patógenos intracelulares obligatorios y que la inhibición de las funciones virales necesariamente significaría también la muerte celular. Este concepto cambió con la identificación molecular de enzimas virales específicas que son esenciales para la replicación de los virus que difieren de las enzimas celulares. Las diferencias estructurales entre las enzimas virales y celulares que tienen funciones similares han permitido establecer un blanco químico contra enzimas virales sin afectar los procesos celulares. Sin embargo, se observó con el tiempo el desarrollo de resistencia a la terapia antiviral lo cual ha llevado, en numerosos casos, al fracaso del tratamiento clínico¹.

Sin embargo los avances en la quimioterapia de las enfermedades virales son mucho menores que los alcanzados en el tratamiento de las infecciones bacterianas. En Estados Unidos están disponibles sólo unos pocos agentes antivirales de valor clínico demostrado². Un análisis de los problemas asociados al desarrollo de estos medicamentos muestra que:

1.-Los virus son parásitos intracelulares obligados que utilizan muchas vías bioquímicas y metabólicas de las células hospederas infectadas.

2.-Ha resultado difícil alcanzar una actividad antiviral útil sin afectar el metabolismo normal de la célula infectada, causando también efectos tóxicos en células no infectadas.

3.-El diagnóstico temprano de la infección viral es crucial para garantizar una terapia antiviral efectiva, debido a que una vez que los síntomas aparecen, numerosos ciclos de replicación viral ya han ocurrido y su multiplicación comienza a disminuir. Por esto, un tratamiento efectivo depende de medios

diagnósticos rápidos, sensibles, específicos y prácticos.

4.-Como la mayoría de las enfermedades virales son bastante comunes, relativamente benignas y autolimitadas; el índice terapéutico (relación eficacia/toxicidad) debe ser elevado para que un tratamiento sea aceptable².

Investigaciones realizadas en el campo de la biología molecular han solucionado algunos de estos problemas. Ha sido posible identificar enzimas únicas en la replicación viral y de esta manera distinguir claramente entre funciones del virus y la célula hospedera. Acontecimientos únicos en la multiplicación viral constituyen sitios que sirven como blancos ideales para las drogas antivirales. Como ejemplos se mencionan la timidina-quinasa del virus herpes simple (HSV) y la transcriptasa reversa del virus de inmunodeficiencia humana (VIH)³. Por otro lado, el desarrollo de métodos diagnósticos sensibles y específicos ha sido posible por la tecnología del DNA recombinante, el uso de anticuerpos monoclonales, técnicas de hibridación de DNA y recientemente el uso de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que permite la detección de un genoma viral en una muestra de tejido^{4,5}.

La disponibilidad de una quimioterapia antiviral efectiva igualmente se nutre de mejoras en las técnicas de identificación de los virus. El empleo apropiado de esta terapia también depende en la actualidad de un diagnóstico rápido con medición precisa de la carga viral (antígeno o ácido nucleico viral) en el individuo infectado para monitorizar la respuesta al tratamiento¹. En este trabajo hacemos una revisión general sobre las drogas antivirales y sus principales mecanismos de acción a nivel viral y celular, mencionando las más utilizadas que existen hasta ahora, así como las nuevas descubiertas muchas de las cuales lo han sido a partir de especies vegetales de los bosques tropicales (medicina natural).

1.-Mecanismos de acción de los antivirales

En forma general, el control de las infecciones virales puede realizarse por:

a) Sustancias que inactivan los virus actuando directamente sobre la partícula viral, previamente a su ingreso al huésped susceptible. Aquí se incluyen los antisépticos y desinfectantes que destruyen las partículas y eliminan su capacidad infecciosa.

b) Compuestos que interfieren con el ciclo replicativo, evitando la formación de progenie viral. Estas drogas afectan procesos bioquímicos esenciales para la replicación y constituyen las drogas antivirales.

c) Inmunomoduladores: compuestos que modifican la respuesta inmune del huésped, entre los cuales se incluyen los interferones.

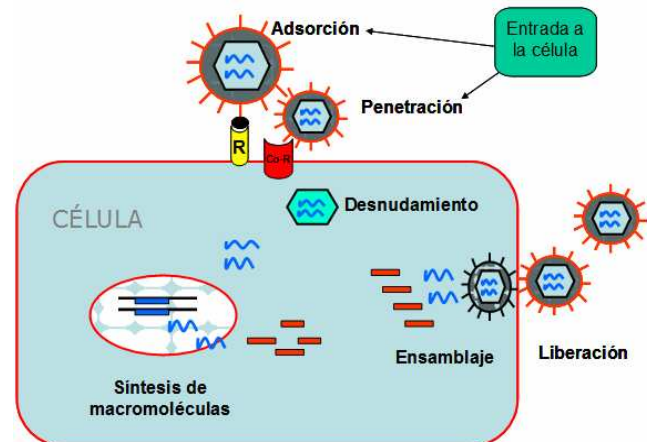
Un agente antiviral efectivo interrumpe la replicación viral en un sitio específico y esencial del ciclo replicativo, sin afectar el metabolismo normal de la célula huésped. Para identificar estos sitios es necesario conocer la estructura y los mecanismos replicativos del virus. Los blancos de acción más adecuados son aquellas etapas de replicación propias del virus ver figura N°1 y tabla N° 1.

A.-La entrada a la célula, durante la adsorción y penetración del virus a la célula, existen procesos que implican la interacción de componentes virales con receptores específicos a nivel de la membrana celular, siendo susceptibles a la acción de agentes como los anticuerpos antivirales específicos. Se dispone de anticuerpos monoclonales humanizados capaces de neutralizar la infección del virus respiratorio sincicial (Palivizumab). Este anticuerpo es un híbrido, con una fracción Fc humana y una fracción Fab, que reconoce antígenos virales, producida en animales.

Otros compuestos capaces de impedir la entrada viral son las moléculas receptoras solubles (CD4 soluble) ⁶, los bloqueadores de receptores (para VIH) y los inhibidores de la fusión a nivel de los co-receptores, como el T-20 o enfuvirtiva para el VIH ⁷. Estos péptidos son análogos a las glicoproteínas virales (gP41) e interactúan competitivamente con los co-receptores de quimioquinas (CCXR5 y otros), impidiendo los cambios conformacionales necesarios de la gP41 viral, para que se produzca la fusión y entrada viral.

Cuando estos inhibidores están asociados a otros antiretrovirales, se ha observado una reducción en cerca de 2 log el nivel de carga viral en el plasma de individuos en quienes se ha identificado ² (Tabla N° 1).

Figura 1. Ciclo vital típico de un virus.



Sitios de ataque de los antivirales: Adsorción y penetración (entrada a la célula); desnudamiento (decapsidación); síntesis de macromoléculas; ensamblaje y liberación.

B.- La decapsidación, en esta etapa generalmente algunas enzimas celulares participan junto a las enzimas virales, y resulta difícil interferir en forma específica contra el virus sin alterar el metabolismo celular. Sin embargo, en el caso del virus influenza se han utilizado amantadina y rimantadina (aminas primarias), inhibidores de los canales virales de protón M2 localizados en la envoltura lipídica. Estos son inhibidores que impiden específicamente la acidificación en las partículas a nivel del endosoma y así la decapsidación del virus ^{1,8} (Tabla N° 1). Los isoxazoles se han utilizado en infecciones por enterovirus (Picornavirus). Estos compuestos impiden la decapsidación de las partículas virales al estabilizar la estructura de los péptidos virales ¹ (Tabla N° 1).

C.- La síntesis de macromoléculas virales, implica la formación de RNA mensajero (mRNA), por lo cual se puede interferir en la transcripción de la célula huésped, lo cual hace difícil el diseño de drogas antivirales en este punto del ciclo. En la replicación de los virus RNA, los blancos apropiados deben ser el RNA viral, la actividad de la RNA polimerasa

y/o el complejo replicativo. Los compuestos que actúan a este nivel son la ribavirina (análogo de guanósina) y moléculas de RNA anticomplementario ("antisense"). En la replicación de virus DNA, los blancos más vulnerables son la fuente de desoxirribonucleótidos y las enzimas virales, sobre los que actúan los análogos de nucleósidos. Estas moléculas se incorporan al genoma viral que se está replicando y pueden: a) actuar como terminador de la cadena, inhibiendo la elongación de la hebra de DNA, b) inhibir irreversiblemente a la polimerasa que participa en el proceso replicativo y c) actuar en ambos niveles. En este grupo se encuentran los antivirales más eficaces en clínica: vidarabina (ARA-A), aciclovir (ACV), ganciclovir (GCV) y zidovudina (AZT) ⁹.

La vidarabina (Adenina arabinosido, Ara-A), es un análogo de la adenina y el primer antiviral efectivo contra las infecciones por virus de la familia Herpesviridae, con mayor actividad frente a herpes simples virus (HSV) y varicella-zoster (VZV). Es fosforilado a una forma activa, vidarabina trifosfato (vidarabina-TP), por quinasas celulares de manera más eficiente que por la timidina quinasa (TK) viral ¹⁰.

El aciclovir surgió en la búsqueda ocasionalmente exitosa de drogas contra el cáncer. El aciclovir es un análogo de guanósina acíclico (el componente glucídico ribosa no cierra el anillo y pierde el sitio 3-hidroxilo, donde la elongación de la cadena de DNA ocurre normalmente). En su forma trifosfatada, el medicamento inhibe la DNA polimerasa y la replicación del DNA viral, y causa una terminación prematura de la cadena de DNA viral ¹¹.

La zidovudina, es un análogo nucleósido no selectivo empleado para la infección por VIH. Al igual que el aciclovir, debe ser fosforilado para su actividad; sin embargo, no involucra enzimas virales, sino sólo de la célula hospedera. El trifosfato de zidovudina inhibe la transcriptasa reversa del VIH, así como el crecimiento de la cadena del DNA viral ¹². Otros análogos de nucleósidos no selectivos son dideoxicitidina (ddC/

zalcitabina), dideoxiinosina (ddI/didanosina), y ganciclovir ^{13,14}.

Tabla 1. Compuestos antivirales comercialmente disponibles.

Tipo de Compuesto	Compuesto	Droga	Actividad antiviral	Virus Blanco
Anticuerpos	Ac. monoclonal humanizado	Palivizumab	Neutraliza la adsorción viral	RSV*
Receptores Solubles	CD4 soluble	CD4 soluble	Receptor soluble competitivo	VIH*
	CD4-Ig2	PRO542	Receptor soluble competitivo	VIH
Péptidos Modificados	Péptido derivado gp41	T-20	Inhibidor Quimioquina (fusina)	VIH
Inhibidores Enzimáticos Análogos de Nucleósido	Análogo Guanósina	Aciclovir	Inhibidor enzimático Terminador de cadena	HSV*, VVZ*
	Análogo Guanósina	Ganciclovir	Inhibidor enzimático	CMV*
	Análogo Timidita	Iododeoxitridina	Inhibidor enzimático Terminador de cadena	HSV
	Análogo Timidina	Azidotimidina	Inhibidor enzimático Terminador de cadena	VIH
	Análogo Timidina	Lamivudina	Inhibidor enzimático Terminador de cadena	VIH, HCV*
	Análogo Inosina	Dideoxiinosina	Inhibidor enzimático	VIH
	Análogo Citosina	Dideoxicitidina	Inhibidor enzimático	VIH
Inhibidores enzimáticos No Análogos	Sal Trisódica	Foscanet	Inhibidor pirofosfato	CMV, HBV* HSV, VIH VIH VIH
	Benzodiazepínico Derivado de TIBO*	Nevirapina Efavirenz	Inhibidor enzimático Inhibidor enzimático	VIH VIH
	Análogo ácido siálico (gangliósido)	Oseltamivir Zanamivir	Inhibidor enzimático	Influenza
	Péptido-mimético (Análogo de proteasa)	Saquinavir, Indinavir, Ritonavir, etc	Inhibidores enzimáticos	VIH
	Compuestos químicos	Isoxazoles	WIN 71711 (Pleconaril y Disoxaril) WINV1	Estabilizador de péptido viral Estabilizador de péptido viral
Amina primaria tricíclica		Amantadina Rimantadina	Estabilizador de péptido viral	Influenza
RNA Antisense		RNA	No disponible	Bloqueo de la transcripción y traducción

*TIBO: tetrahidroimidazobenzodiazepinas, VIH (virus de inmunodeficiencia humano), SRV (virus sincial respiratorio), CMV (citomegalovirus), HBV (virus de la hepatitis B), HCV (virus de la hepatitis C), HSV (virus de herpes simples) y VVZ (virus varicela-zóster).

El ganciclovir, es un análogo nucleósido acíclico de la guanósina y es similar en estructura al aciclovir ¹⁵. Es activa contra todos los virus de herpes humanos y es una de las pocas drogas antivirales que tiene actividad in vivo contra los citomegalovirus (CMV) ¹⁶. La ribavirina es un análogo de nucleósido que estructuralmente y funcionalmente se asemeja a la guanósina. Es activa contra una amplia gama de virus de DNA y RNA in vitro, pero tiene pobre actividad in vivo. En su forma monofosfatada, la ribavirina es un inhibidor competitivo potente de la enzima dehidrogenasa la cual es esencial para la síntesis de trifosfato de guanósina ¹⁷. Esta inhibición resulta en una disminución en los depósitos celulares de guanidina, necesaria tanto para la

multiplicación viral como celular. Sin embargo, su mayor efecto antiviral es la inhibición en la terminación o punto final del RNA mensajero viral que produce una caída en la producción de proteínas virales ¹⁸.

Existen también compuestos no análogos de nucleósidos capaces de inhibir la actividad de las polimerasas virales. El punto de acción es el sitio de transporte de pirofosfato donde ocurre un intercambio de esta sustancia durante la duplicación del DNA. El foscarnet (fosfonoformato) es un inhibidor potente de este proceso ². La droga es usada para tratar infecciones muy graves por HSV, Epstein Barr (EBV) y CMV. La delavirdina, nevirapina y efavirenz son potentes inhibidores no análogos de nucleosidos de la transcriptasa reversa del VIH ⁹.

La nevirapina, es una benzodiazepina y un potente inhibidor de la transcriptasa reversa del VIH que no inhibe la DNA polimerasa humana. Tiene alta biodisponibilidad oral y puede atravesar la barrera hematoencefálica y la placenta. Es una droga 50 veces más potente que AZT como inhibidor de transcriptasa reversa, pero su uso indiscriminado produce rápidamente resistencia por una simple mutación aminoacídica. Es altamente efectiva en protocolos de prevención de infección vertical por VIH ¹⁹.

El efavirenz, un derivado de las benzoxazinonas (TIBO) conocido como Sustiva o Stocrin, es un potente inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa. En combinación con otros antiretrovirales muestra una alta actividad inhibitoria y es capaz de suprimir la carga viral también como los inhibidores de proteasas, cuando se utiliza junto a análogos de nucleósidos ²⁰.

Los interferones (IFN) también actúan en la síntesis de macromoléculas como la síntesis de proteínas al interferir con la replicación de los virus de RNA y DNA, permitiendo la traducción de mensajeros celulares, pero no de mensajeros virales. Los IFN son una familia de glucoproteínas producidas por el huésped, como parte de su defensa natural contra las infecciones ^{1,8}. Ellos inhiben los virus de forma indirecta, primero

por unión a receptores celulares y luego, al inducir la producción de enzimas intracelulares interrumpiendo la multiplicación viral por el bloqueo total de la síntesis de proteínas y el recambio de RNA.

En el procesamiento de proteínas virales precursoras, algunos virus requieren que proteasas virales procesen poliproteínas en dos o más proteínas. Una alternativa de tratamiento anti VIH es la inhibición competitiva de estas proteasas, por péptidos miméticos que al interactuar con estas enzimas, impiden su acción sobre el polipéptido viral. Entre ellos se encuentran saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir y amprenavir ¹⁹.

D.- En el ensamblaje del virus, la droga isatín-B-tiosemicarbazona resultó ser efectiva para el tratamiento del virus de la viruela. Su mecanismo de acción más probable sería la interferencia con el ensamblaje de las proteínas estructurales sintetizadas. Las proteasas virales codificadas representan un buen objetivo de la quimioterapia antiviral, Ej. la proteasa del VIH, que es responsable del procesamiento de una poliproteína precursora viral dentro del componente estructural y no estructural. Esto permite el ensamblaje y maduración de viriones infectivos de VIH ¹⁹.

E.- La liberación de las partículas virales desde la célula infectada: Para el virus influenza, hay compuestos análogos al ácido siálico, que inhiben a la neuroaminidasa, impidiendo la liberación de nuevas partículas de virus influenza desde células infectadas, evitando de esta manera, la propagación del virus a células no infectadas (zanamivir y oseltamivir) ¹⁹.

2.-Resistencia viral a las drogas y desarrollo de nuevos medicamentos antivirales

La resistencia viral a los antivirales es un elemento importante que se debe tomar en cuenta, cuando se estudian nuevas drogas antivirales. Actualmente se conoce en cuales proteínas virales actúan las drogas antivirales. Además el estudio de la estructura molecular de estas proteínas virales permite determinar que la resistencia es debida habitualmente a

sustituciones aminoacídicas que evitan la unión de la droga al sitio activo ².

Existen muchos procesos claves en el ciclo viral que son susceptibles a las drogas antivirales. El empleo de combinaciones de drogas que actúan en diferentes pasos del ciclo de multiplicación (figura N°1) puede resultar en una inhibición sinérgica significativa del virus con una reducción de la toxicidad celular y la resistencia a las drogas. Las combinaciones de análogos de nucleósidos (como aciclovir y zidovudina) o de un análogo de nucleósido con un interferón, están resultando alternativas muy útiles en la terapia combinatoria ¹⁹.

El advenimiento de nuevas técnicas de modelaje matemático, de cristalografía por Rx y de adquisición de imagen por resonancia magnética jugarán papeles significativos en la creación de nuevos agentes antivirales, así como del diseño de drogas mediante técnicas computarizadas ².

3.-Medicina natural

La necesidad de drogas antivirales que sean menos citotóxicas y más naturales, ha permitido la búsqueda de compuestos provenientes de las plantas y por ende de los bosques. Los bosques tropicales constituyen la comunidad biológica más prolífica del mundo ya que, a pesar de ocupar tan sólo el 6% del área terrestre, contiene más del 50% de todas las especies conocidas. La utilización de plantas del bosque tropical con fines medicinales por poblaciones humanas data de milenios. Arqueólogos han descubierto restos de plantas en el trópico americano que fueron utilizadas como medicinas hace unos 8.000 años ²¹. La interdependencia hombre-planta ha ocupado un papel primordial en la salud humana, aún hasta nuestros días. El *Pen Ts'ao*, escrito por el herbalista chino Shen Nung alrededor del año 2.800 A.C., compila unas 360 plantas, muchas de las cuales tienen hoy usos medicinales. Ya el *Eber Papyrus* (1.500 A.C.) menciona el opio y el aloe. La monumental obra *De Materia Medica* escrita por Dioscorides en el año 78 D.C., considerada como la base histórica de la farmacopea, compila más de 600 plantas

utilizadas en el tratamiento de enfermedades y se mantuvo en uso prácticamente hasta finales del siglo XIX ²². La introducción de la química médica por Paracelsus en el siglo 16, y mucho más tarde la utilización de métodos químicos para el aislamiento de principios activos de plantas por Sertürner en 1803, abrió las puertas a otro tipo de medicina, pero aún basada en productos naturales provenientes de plantas ²³. El uso de la química llevó a la síntesis de nuevas drogas y al llamado diseño racional de drogas, muchas veces tomando como modelo inicial estructuras químicas conocidas por los fitoquímicos. Esta estrategia ha llevado a la síntesis de muchos nuevos compuestos, especialmente antibióticos, que han invadido la estantería de la farmacia moderna.

3.1.-Compuestos aislados de plantas medicinales

Virtualmente todas las culturas alrededor del mundo han contado y confiado históricamente, en el uso de las plantas medicinales para el cuidado de la salud. Los productos naturales de las plantas, han proporcionado tradicionalmente una de las fuentes más importantes a la industria farmacéutica, conllevando al uso de alrededor de un 40% de compuestos en drogas modernas que son derivadas de fuentes naturales. Por ejemplo, el agente antimalárico Quinina, es extraído a partir de la corteza de varias especies andinas de *Cinchona*, la *Reserpina*, la cual es utilizada para reducir la presión sanguínea y para el tratamiento de enfermedades mentales. En las especies de *Lauraceae* se encuentran derivados del tipo 2-pironas y neolignanós del ácido cinnámico. Las 2-pironas poseen propiedades analgésicas, antiedémicas, antimicóticas, antiinflamatorias, anestésicas locales, relajante de la musculatura lisa, actividad espasmolítica y otras. El compuesto anticanceroso lapachol, es producido por especies de *Bignoniaceae*. Las *Icacinaceae* poseen emotinas sesquiterpenoides que deben ser aún evaluadas para su actividad biológica ^{24,25}. Varias leguminosas, especialmente el castaño (*Castanospermum australe*) de la Bahía Moreton (Australia), contiene

Referencias

1. Crumpacker, C.. Antiviral Therapy In: Fields Virology. 4th ed edn, Edited by L. W. W. (LWW); 2001.p. 3280-3300
2. Barreto, P. J., González-Piñera, J. G., Rodríguez, M. A. R. & Alfonso, P. P. P. Medicamentos antivirales. Acta Medica 1988, 8(1), 86-100.
3. Gnann, J. W., Jr., Barton, N. H. & Whitley, R. J. Acyclovir: mechanism of action, pharmacokinetics, safety and clinical applications. Pharmacotherapy 1983, 3, 275-83.
4. Aguilar, M. S., Cosson, C., Loureiro, C. L., Devesa, M., Martinez, J., Villegas, L., Flores, J., Ludert, J. E., Alarcon de Noya, B., Noya, O., Liprandi, F. & Pujol, F. H. Prevalence of infection with hepatitis C virus in Venezuela, as assessed with an immuno-assay based on synthetic. Ann Trop Med Parasitol 2001, 95, 187-95.
5. Hannigan, B. M., Barnett, Y. A., Armstrong, D. B., McKelvey-Martin, V. J. & McKenna, P. G. Thymidine kinases: the enzymes and their clinical usefulness. Cancer Biother 1993, 8, 189-97.
6. Dalgleish, A. G., Beverley, P. C., Clapham, P. R., Crawford, D. H., Greaves, M. F. & Weiss, R. A. The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus. Nature 1984, 312, 763-7.
7. Lazzarin, A. Enfuvirtide: the first HIV fusion inhibitor. Expert Opin Pharmacother 2005, 6, 453-64.
8. Schmidt, A. C. Antiviral therapy for influenza : a clinical and economic comparative review. Drugs 2004, 64, 2031-46.
9. Quan, D. J. & Peters, M. G. Antiviral therapy: nucleotide and nucleoside analogs. Clin Liver Dis 2004, 8, 371-85.
10. Brady, R. C. & Bernstein, D. I. Treatment of herpes simplex virus infections. Antiviral Res 2004, 61, 73-81.
11. Richman, D. D. Drug resistance in viruses. Trends Microbiol 1994, 2, 401-7.
12. Blean, B. Antiviral therapy: current concepts and practice. Clin Microbiol Rev 1992, 5, 146-82.
13. Matthews, T. & Boehme, R. Antiviral activity and mechanism of action of ganciclovir. Rev Infect Dis 1988, 10 Suppl 3, S490-4.
14. McLeod, G. X. & Hammer, S. M. Zidovudine: five years later. Ann Intern Med 1992, 117, 487-501.
15. Chatis, P. A., Miller, C. H., Schragger, L. E. & Crumpacker, C. S. Successful treatment with foscarnet of an acyclovir-resistant mucocutaneous infection with herpes simplex virus in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1989, 32
16. Biron, K., Stenbuck, P. & JB, S. Inhibition of the DNA poly-merases of varicella-zoster virus and human cytomegalovirus by the nucleoside analogs ACV and BW795U. J Cell Biochem 1984, 8B, 207.
17. Hall, C. B., McBride, J. T., Gala, C. L., Hildreth, S. W. & Schnabel, K. C. Ribavirin treatment of respiratory syncytial viral infection in infants with underlying cardiopulmonary disease. Jama 1985, 254, 3047-51.
18. Shepp, D., Dandliker, P. & JD, M. Treatment of varicella-zoster virus infection in severely immunocompromised patients. N Engl J Med 1986, 314:208.
19. De Clercq, E. Antiviral drugs in current clinical use. J Clin Virol 2004, 30, 115-33.
20. Aquaro, S., Perno, C. F., Balestra, E., Balzarini, J., Cenci, A., Francesconi, M., Panti, S., Serra, F., Villani, N. & Calio, R. Inhibition of replication of HIV in primary monocyte/macrophages by different antiviral drugs and comparative efficacy in ly
21. King, S. R. Conservation and Tropical Medicinal Plant Research. In Medicinal Resources of the Tropical Rain Forest. Biodiversity and its Importance to Human Health. M.J. Balick, e. Elisabetsky and S.A. Laird, Editors. Columbia University Press, New Yor
22. Tyler, V. E. Natural Products and Medicine: An Overview. In Medicinal Resources of the Tropical Rain Forest. Biodiversity and its Importance to Human Health. M.J. Balick, E. Elisabetsky and S.A. Laird, Editors. Columbia University Press, New York, 1996.p
23. Tyler, V. E., Brady, L. R. & Robbers, J. E. Pharmacognosy. Lea & Febiger. Philadelphia 9th. 1988.
24. Gottlieb, O. R. & Mors, W. B. Potential utilization of Brazilian wood extractives. J Agric Food Chem 1980, 28, 196-215.
25. Kaplan, M. A. Potential sources of biodynamically active natural products in Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz 1991, 86 Suppl 2, 5-8.
26. Collins, M. (ed.). The last rain forests: a world conservation atlas. Oxford University Press, New York. 1990.p.200.
27. Jassim, S. A. & Naji, M. A. Novel antiviral agents: a medicinal plant perspective. J Appl Microbiol 2003, 95, 412-27.
28. Takechi, M. and Tanaka, Y. Purification and characterization of antiviral substance from the bud of Syzgium aromaticum. Planta Medica 1981, 42, 69-74.
29. Singh, P., Sharma, A.K., Joshi, K.C. and Bohlmann, F. A further dithienylacetylene from Eclipta erecta. Phytochemistry 1985, 24, 615-618.
30. Hudson, J.B. Antiviral Compounds from Plants. Boca Raton, Ann Arbor, Boston: 1990, CRC Press.
31. Sydiskis, R.J., Owen, D.G., Lohr, J.L., Rosler, K.H. and Blomster, R.N. Inactivation of enveloped viruses by anthraquinones extracted from plants. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1991, 35, 2463-2466.
32. Asano, J., Chiba, K., Tada, M. and Yoshii, T. Antiviral activity of lignans and their glycosides from Justicia procumbens. Phytochemistry 1996, 42, 713-717.
33. Erdelmeier, C.A., Cinatl, J. Jr, Rabenau, H., Doerr, H.W., Biber, A. and Koch, E. Antiviral and antiphlogistic activities of Hamamelis virginiana bark. Planta Medica 1996, 62, 241-245.
34. Marchetti, M., Pisani, S., Pietropaolo, V., Seganti, L., Nicoletti, R., Degener, A. and Orsi, N. Antiviral effect

- of a polysaccharide from *Sclerotium glucanicum* towards herpes simplex virus type 1 infection. *Planta Medica* 1996, 62, 303-307.
35. McCormick, J.L., McKee, T.C., Cardellina, J.H. and Boyd, M.R. (1996) HIV inhibitory natural products. 26. Quinoline alkaloids from *Euodia roxburghiana*. *Journal of Natural Products* 1996, 59, 469-471.
 36. Olivieri, F., Prasad, V., Valbonesi, P., Srivastava, S., Ghosal-Chowdhury, P., Barbieri, L., Bolognesi, A. and Stirpe, F. A systemic antiviral resistance-inducing protein isolated from *Clerodendrum inerme* Gaertn. is a polynucleotide: adenosine glycosidase
 37. Pengsuparp, T., Serit, M., Hughes, S.H., Soejarto, D.D. and Pezzuto, J.M. (1996) Specific inhibition of human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase mediated by scoultrolide, a coumarin isolated from the latex of *Calophyllum teysmannii*. *Jo*
 38. Sendl, A., Chen, J.L., Jolad, S.D., Stoddart, C., Rozhon, E., Kernan, M., Nanakorn, W. and Balick, M. (1996) Two new naphthoquinones with antiviral activity from *Rhinacanthus nasutus*. *Journal of Natural Products* 1996, 59, 808-811.
 39. Xu, H.X., Zeng, F.Q., Wan, M. and Sim, K.Y. Anti-HIV triterpene acids from *Geum japonicum*. *Journal of Natural Products* 1996, 59, 643-645.
 40. Yoshida, T., Ito, H., Hatano, T., Kurata, M., Nakanishi, T., Inada, A., Murata, H., Inatomi, Y., et al. New hydrolyzable tannins, shephagenins A and B, from *Shepherdia argentea* as HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*
 41. Meyer, J.J., Afolayan, A.J., Taylor, M.B. and Erasmus, D. Antiviral activity of galangin isolated from the aerial parts of *Helichrysum aureonitens*. *Journal of Ethnopharmacology* 1997, 56, 165-169.
 42. Castilla, V., Barquero, A.A., Mersich, S.E. and Coto, C.E. In vitro anti-Junin virus activity of a peptide isolated from *Melia azedarach* L. leaves. *International Journal of Antimicrobial Agents* 1998, 10, 67-75.
 43. Chen, J.L., Blanc, P., Stoddart, C.A., Bogan, M., Rozhon, E.J., Parkinson, N., Ye, Z., Cooper, R., et al. New iridoids from the medicinal plant *Barleria prionitis* with potent activity against respiratory syncytial virus. *Journal of Natural Products* 1998,
 44. Clark, K.J., Grant, P.G., Sarr, A.B., Belakere, J.R., Swaggerty, C.L., Phillips, T.D. and Woode, G.N. An in vitro study of theaflavins extracted from black tea to neutralize bovine rotavirus and bovine coronavirus infections. *Veterinary Microbiology* 1999
 45. Kernan, M.R., Amarquaye, A., Chen, J.L., Chan, J., Sesin, D.F., Parkinson, N., Ye, Z., Barrett, M., et al. Antiviral phenylpropanoid glycosides from the medicinal plant *Markhamia lutea*. *Journal of Natural Products* 1998, 61, 564-570.
 46. Sindambiwe, J.B., Calomme, M., Geerts, S., Pieters, L., Vlietinck, A.J. and Van den Berghe, D.A. Evaluation of biological activities of triterpenoid saponins from *Maesa lanceolata*. *Journal of Natural Products* 1998, 61, 585-590.
 47. Spino, C., Dodier, M. and Sotheeswaran, S. Anti-HIV coumarins from *Calophyllum* seed oil. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 1998, 8, 3475-3478.
 48. Garcia, G., Cavallaro, L., Broussalis, A., Ferraro, G., Martino, V. and Campos, R. (1999) Biological and chemical characterization of the fraction with antiherpetic activity from *Achyrocline flaccida*. *Planta Medica* 1999, 65, 343-346.
 49. Kurokawa, M., Basnet, P., Ohsugi, M., Hozumi, T., Kadota, S., Namba, T., Kawana, T. and Shiraki, K. Anti-herpes simplex virus activity of moronic acid purified from *Rhus javanica* in Vitro and in vivo. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutic*
 50. Lin, Y.M., Flavin, M.T., Schure, R., Chen, F.C., Sidwell, R., Barnard, D.L., Huffman, J.H. and Kern, E.R. Antiviral activities of biflavonoids. *Planta Medica* 1999, 65, 120-125.
 51. Liu, K.C., Lin, M.T., Lee, S.S., Chiou, J.F., Ren, S. and Lien, E.J. Antiviral tannins from two *Phyllanthus* species. *Planta Medica* 1999, 65, 43-46.
 52. Premanathan, M., Arakaki, R., Izumi, H., Kathiresan, K., Nakano, M., Yamamoto, N. and Nakashima, H. Antiviral properties of a mangrove plant, *Rhizophora apiculata* Blume, against human immunodeficiency virus. *Antiviral Research* 1999, 44, 113-122.
 53. Schreiber, C.A., Wan, L., Sun, Y., Lu, L., Krey, L.C. and Lee-Huang, S. The antiviral agents, MAP30 and GAP31, are not toxic to human spermatozoa and may be useful in preventing the sexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. *Fertility a*
 54. Semple, S.J., Reynolds, G.D., O'Leary, M.C. and Flower, R.L. Screening of Australian medicinal plants for antiviral activity. *Journal of Ethnopharmacology* 1998, 60, 163-172.
 55. Sotanaphun, U., Lipipun, V., Suttisri, R. and Bavovada, R. A new antiviral and antimicrobial sesquiterpene from *Glyptopetalum sclerocarpum*. *Planta Medica* 1999, 65, 257-258.
 56. Xu, H.X., Lee, S.H., Lee, S.F., White, R.L. and Blay, J. Isolation and characterization of an anti-HSV polysaccharide from *Prunella vulgaris*. *Antiviral Research* 1999, 44, 43-54.
 57. Bunyapraphatsara, N., Dechsree, S., Yoosook, C., Herunsalee, A. and Panpisutchai, Y. Anti-herpes simplex virus component isolated from *Maclura cochinchinensis*. *Phytomedicine* 2000, 6, 421-424.
 58. Kwon, H.C., Jung, C.M., Shin, C.G., Lee, J.K., Choi, S.U., Kim, S.Y. and Lee, K.R. A new caffeoyl quinic acid from *Aster scaber* and its inhibitory activity against human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) integrase. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 20
 59. Li, S.Y., Wu, M.D., Wang, C.W., Kuo, Y.H., Huang, R.L. and Lee, K.H. A novel anti-HBeAg homolignan, taiwanschirin D from *Kadsura matsudai*. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 2000, 48, 1992-1993.
 60. Ye, X.Y., Wang, H.X. and Ng, T.B. (2000) Structurally dissimilar proteins with antiviral and antifungal

- potency from cowpea (*Vigna unguiculata*) seeds. *Life Sciences* 2000, 67, 3199-3207.
61. Zheng, Y.T., Ben, K.L. and Jin, S.W. Anti-HIV-1 activity of trichobitacin, a novel ribosome-inactivating protein. *Acta Pharmacologica Sinica* 2000, 21, 179-182.
 62. Craig, M.I., Benencia, F. and Coulombie, F.C. Antiviral activity of an acidic polysaccharides fraction extracted from *Cedrela tubiflora* leaves. *Fitoterapia* 2001, 72, 113-119.
 63. D'Cruz, O.J. and Uckun, F.M. Pokeweed antiviral protein: a potential nonspermicidal prophylactic antiviral agent. *Fertility and Sterility* 2001, 75, 106-114.
 64. Duarte, M.E., Nosedá, D.G., Nosedá, M.D., Tulio, S., Pujol, C.A. and Damonte, E.B. Inhibitory effect of sulfated galactans from the marine alga *Bostrychia montagnei* on herpes simplex virus replication in vitro. *Phytomedicine* 2001, 8, 53-58.
 65. Jacobson, J.M., Feinman, L., Liebes, L., Ostrow, N., Koslowski, V., Tobia, A., Cabana, B.E., Lee, D., et al. Pharmacokinetics, safety, and antiviral effects of hypericin, a derivative of *St. John's wort* plant, in patients with chronic hepatitis C virus
 66. Ma, S.C., But, P.P., Ooi, V.E., He, Y.H., Lee, S.H., Lee, S.F. and Lin, R.C. Antiviral amentoflavone from *Selaginella sinensis*. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 2001, 24, 311-312.
 67. Meragelman, K.M., McKee, T.C. and Boyd, M.R. (2001) Anti-HIV prenylated flavonoids from *Monotes africanus*. *Journal of Natural Products* 64, 546-548.
 68. Ng, T.B. and Wang, H. Panaxagin, a new protein from Chinese ginseng possesses anti-fungal, antiviral, translation-inhibiting and ribonuclease activities. *Life Sciences* 2001, 68, 739-749.
 69. Semple, S.J., Pyke, S.M., Reynolds, G.D. and Flower, R.L. In vitro antiviral activity of the anthraquinone chrysophanic acid against poliovirus. *Antiviral Research* 2001, 49, 169-178.
 70. Takahashi, K., Matsuda, M., Ohashi, K., Taniguchi, K., Nakagomi, O., Abe, Y., Mori, S., Sato, N., et al. Analysis of antirotavirus activity of extract from *Stevia rebaudiana*. *Antiviral Research* 2001, 49, 15-24.
- Autor Corresponsal:** Pedro Michelli, Cátedra de Anatomía Patológica, Escuela de Medicina Luis Razetti, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.
- Conflictos de Intereses:** No fueron declarados.