

FUTURO DE LOS MEDICAMENTOS ANTIVIRALES

*Fernando García González
Jefe de Sección de Farmacia
Hospital General y Docente
INSALUD. Guadalajara*

1. INTRODUCCION

Los virus son agentes infecciosos capaces de producir numerosos procesos patológicos que influyen notablemente en el establecimiento de elevadas tasas de morbilidad y mortalidad en el género humano.

La posibilidad de utilización de medidas inmunológicas, inmunoglobulinas y en especial vacunas, ha permitido prevenir o erradicar algunas enfermedades virales. Sin embargo, siguen existiendo infecciones víricas para las que no se cuenta con estos medios y en las que la única alternativa válida es la aplicación de tratamientos farmacológicos eficaces.

El ser los virus parásitos intracelulares obligados, que requieren para su reproducción la participación de la maquinaria genética de la célula huésped, sobre la que actúan modificando su sistema metabólico en beneficio de la propia replicación vital, condiciona la utilización de fármacos antivirales, ya que necesariamente deberán tener una alta especificidad para poder actuar únicamente sobre el virus y no sobre la célula parasitada.

El mejor conocimiento de los sistemas enzimáticos virales, que diferencian genética y antigénicamente a virus y célula huésped, está permitiendo el desarrollo de nuevos fármacos antivirales capaces de actuar selectivamente a nivel enzimático vital, respetando los análogos sistemas de la célula parasitada.

En el presente trabajo se hace una revisión de las características más significativas de los virus (exceptuando los oncogénicos), de las particularidades de la infección viral y de la aplicación, tanto de medidas profilácticas inmunológicas como de quimioterápicos antivirales. Igualmente se describen los fármacos antivirales y se realiza un comentario final sobre su futuro terapéutico.

2. CARACTERISTICAS DE LOS VIRUS

Los virus pueden definirse como «partículas subcelulares ultramicroscópicas formadas por nucleoproteínas y que necesitan realizar, obligadamente, su replicación en el interior de células vivas».

2.1. Estructura

Un virus está constituido por un ácido nucleico (RNA o DNA) rodeado de una envoltura protéica (cápside) (figs. 1 y 2). La disposición de las subunidades que forman la cápside es variada, pudiendo adoptar simetría cúbica (formando un icosaedro) (fig. 3), o helicoidal. Su tamaño varía ampliamente, así en virus patógenos humanos van desde 20 nanómetros (nm) de diámetro en *Picornavirus* a 300 nm en *Poxovirus*. La proporción de ácido nucleico también es variada, 10 % en *Influenza*, 50 % en algunos bacteriófagos.

2.2. Nomenclatura y clasificación

Los virus no siguen unos criterios clásicos para su nomenclatura. Frecuentemente se conocen por la enfermedad que originan (virus de la polio) o, a veces, por el órgano o tejido que parasitan (*Adenovirus* por infectar la glándula adenoides).

Su clasificación se realiza en base a distintos criterios, tales como: tipo de ácido nucleico (RNA, DNA, mono o bicatenario), características de la cápside, sensibilidad a sustancias inactivantes y tipos de huésped y especificidades antigénicas.

Las familias de virus interesantes en patología humana pueden agruparse en sencillas clasificaciones, tal y como se esquematiza en las figuras 5 a 9.

3. INFECCION VIRAL

Para que se realice la infección viral el virus tiene que llegar a la piel, mucosas o interior del órgano y ser capaz de penetrar intracelularmente primero y difundir, posteriormente, la infección viral.

Comentaremos el proceso en sus dos niveles:

3.1. A nivel celular

Cuando un virus encuentra una célula sensible que posea unos receptores específicos a los que pueda adherirse y le permita penetrar y proveerse de energía comenzará por desviar los mecanismos de producción celular de sus propias moléculas en beneficio de fabricar sus precursores virales específicos (ácido nucleico y cápside); una vez formados y tras su posterior ordenación abandonarán la célula infectada.

Todo el proceso de replicación viral puede resumirse en *tres fases*, siendo su conocimiento conveniente para el estudio de las diferentes posibilidades de actuación terapéutica antiviral (fig. 10).

FASE I

Adsorción de la partícula vírica a la célula sensible y penetración del virus o de su ácido nucleico en la célula

Una vez dentro de la célula viva el ácido nucleico vírico se separa de la envoltura protéica (cuando ésta también ha penetrado), comenzando el proceso de replicación.

Durante esta primera fase, de adsorción y penetración, sólo puede actuarse con medidas inmunológicas.

FASE II

Replicación del ácido nucleico viral y síntesis ribosómica de las proteínas capsoméricas

Resultado de la infección es la síntesis del ácido nucleico respectivo y de las cubiertas protéicas víricas; para este fin el virus asume la maquinaria biosintetizadora del huésped utilizándola para su propia replicación.

En el proceso replicativo de los virus se cumple el «Dogma central de la biología molecular» formulado por Crick, formándose el correspondiente ácido nucleico por *replicación* y sintetizándose proteínas por *traducción*, previa *transcripción* del mensaje genético al RNA-m (fig. 11).

El paso inicial en la replicación del virus es la síntesis del RNA-m vírico. Esta síntesis depende del tipo de material genético viral, según sea RNA o DNA.

En virus RNA la replicación se realiza en el protoplasma celular, pudiendo darse los siguientes casos:

- a) Virus cuyo RNA tiene una complementariedad de bases igual al RNA-m (llamados de polaridad positiva) (fig. 2).

El RNA vírico sintetiza RNA polimerasas necesarias para el proceso de replicación y RNA replicasas imprescindibles para la síntesis de un RNA de

complementariedad opuesta, también necesario para la síntesis del RNA-m y posterior producción de las proteínas capsoméricas.

La unión del RNA procedente de la replicación y de la correspondiente cápside formarán nuevas partículas virales.

- b) Virus RNA con distinta complementariedad de bases al RNA-m (de polaridad negativa).

En este caso el RNA vírico sufre la replicación y sirve de molde para la síntesis del RNA-m, continuándose el proceso normalmente.

- c) Virus RNA con «transcriptasa inversa»- Son virus tumorales.

Los virus DNA pueden ser de uno o de dos filamentos; en el primer caso se convierten, previamente, en DNA de dos filamentos, pasándose posteriormente a replicarse en el interior del núcleo de la célula huésped dando lugar a nuevas copias de DNA; allí también se transcribe un RNA-m, complementario del DNA, por la acción de polimerasas específicas (mecanismo análogo sufren los virus de dos filamentos RNA).

Este RNA-m sale del protoplasma y sintetiza a nivel ribosómico proteínas, que parte formarán la cápside y parte adoptarán actividad polimerásica volviendo a penetrar en el núcleo.

Los fármacos que actúan selectivamente sobre los enzimas virales que intervienen en esta fase serán objeto de estudio bajo el nombre de «antivirales de segunda generación».

FASE III

Liberación de las partículas maduras víricas y consecuente destrucción de la célula parasitada

Una vez formadas las partículas víricas la célula huésped se rompe (lisa) para liberar dichas partículas, que procederán a ser agentes transmisores de la respectiva enfermedad.

Es muy dudosa la efectiva actuación con medidas farmacológicas durante esta fase.

La célula infectada por un virus libera una sustancia llamada «interferón», que actúa impidiendo la infección por otro virus.

3.2. Infección viral en el hombre

Exceptuando los virus que permanecen en la puerta de entrada sin propagarse (*Rinovirus*), los demás tienen que realizar su difusión, bien por contigüidad de célula a célula (gripe), o bien por vía linfática y vascular penetrando y propagando la enfermedad.

4. TERAPEUTICA ANTIVIRAL

Se basa en la aplicación de medidas inmunológicas y en la utilización de compuestos químicos con propiedades antivíricas.

4.1. Inmunización profiláctica

Inyectando inmunoglobulinas específicas de tipo IgG se logra crear una inmunidad poco duradera y pasiva. Se utiliza para prevenir, en determinados casos atenuar, sarampión, paperas, rubeola, hepatitis, etc.

La administración de vacunas crea una inmunidad activa y duradera y es el mejor procedimiento para preventivamente combatir: gripe, paperas, sarampión, polio, rubeola, viruela, hepatitis B, rabia, etc.

Actualmente se dispone de vacunas víricas vivas, obtenidas de cepas atenuadas, que van desplazando a las preparadas con cepas inactivadas.

4.2. Quimioterápicos antivirales

La acción de los fármacos antivirales se fundamenta en impedir la penetración del virus, en detener algunas de las fases de su proceso reproductor o en poder evitar los períodos de latencia viral (en estudio).

Los agentes terapéuticos antivirales, según su mecanismo de acción, se clasifican:

5. CLASIFICACION DE LOS AGENTES TERAPEUTICOS ANTIVIRALES

1. Inhibidores de la penetración y adsorción:
 - Amantadina y Rimantadina
 - Antisépticos locales
 - Inmunoglobulinas
 - Vacunas
2. Inhibidores de procesos intracelulares.
 - 2.1. Inhibidores de síntesis proteínas prematuras:
 - Guanidina
 - Hidroxibenzilimidazol
 - 2.2. Inhibidores de síntesis ácidos nucleicos:
 - 2.2.1. Inhibidores tanto de RNA como de DNA:
 - 2-desoxiglucosa
 - Ribavirina
 - 2.2.2. Análogos de bases (púricas y pirimidínicas):
 - Ara A
 - Ara C
 - Ara T

- 5-bromouracilo
- Idoxuridina (IdUR)
- Trifluorotimidina
- 2.2.3. Interferones (inhibidores de síntesis RNA y proteínas).
- 2.2.4. Inhibidores de segunda generación de la síntesis de ácidos nucleicos:
 - Aciclovir
 - Bromovinil-desoxiuridina (BVDU)
 - FIAC
 - Fosfonoacético. Ac.
 - Fosfonformato (PFN)
- 2.2.5. Inhibidores en fase de estudio:
 - PdUrd
 - S-DHPA
 - L-Lisina
 - Wim-38020
 - Wim-41258-3
 - Enviroxima
 - Cinviroxima
 - 6-dicloroflaván
 - Herpigón
- 2.3. Inhibidores de síntesis de proteínas tardías:
 - Fluorofenilalanina
 - Metisazonas
 - Puomicina
 - Tiosemicarbazonas
- 2.4. Inhibidores del ensamblaje y liberación:
 - Fluoro-desoxiuridina
 - Rifampicina
- 3. Agentes inmunomoduladores:
 - Inosiplex
 - Levamisol
 - Metisoprinol

6. DESCRIPCION DE LOS PRINCIPALES AGENTES ANTIVIRALES

Inhibidores de la penetración y adsorción

Amantadina y Rimantadina

La amantadina es eficaz para prevenir y tratar las infecciones por influenza A (no por influenza B); no obstante, la primera línea de protección contra la gripe sigue siendo la vacunación.

Actúa impidiendo la penetración del virus y se ha informado una inhibición de la síntesis del RNA.

La rimantadina es un compuesto estrechamente relacionado con el anterior, con alguna mayor actividad y con menos efectos neurológicos.

Inhibidores de procesos intracelulares

Guanidina e Hidroxibencilbenzimidazol

Inhiben la autoduplicación de ciertos enterovirus por impedir la formación RNA polimerasa. Tienen mayor acción *in vitro* que *in vivo*, por lo que sus resultados no son alentadores.

Ribavirina

Inhibe la replicación de los virus RNA y DNA. Actúa interfiriendo la formación del monofosfato de guanosina, también inhibe la RNA polimerasa del virus de la influenza. En un estudio controlado se demostró cierta actividad para reducir la duración, eliminación de virus y los síntomas tras la aplicación en forma de aerosol en pacientes infectados por virus de la influenza A.

Ara-A (Arabinósido de adenina) (vidarabina)

Actúa inhibiendo a la DNA polimerasa viral con mucha mayor eficacia que a la DNA polimerasa animal.

En USA se han propuesto tres protocolos de actuación, con Ara-A, para tratamiento de: encefalitis por virus del herpes simple, infección en inmunodeprimidos por virus varicela y zóster e infecciones neonatales por virus herpes simple.

Se utiliza en forma de pomada y por vía sistémica. Puede producir efectos colaterales de tipo gastrointestinal y neurológico, pero tiene la ventaja de no ser inmunosupresora.

Ara-C (Arabinósido de citosina) (citarabina)

Inhibe la síntesis del DNA e interfiere la replicación vírica. Más activa que la idoxuridina pero más tóxica, sobre todo para la córnea.

Ara-T (Arabinósido de timina)

En cultivo celular inhibe a los virus del herpes simple y de varicela y zóster. Se carece de estudios suficientes en humanos.

Idoxuridina (IDU), (IDUR)

La 5-iodo-2-desoxiuridina es eficaz para el tratamiento tópico de la infección ocular por virus del herpes. Actúa inhibiendo la replicación del DNA viral, no es totalmente selectivo ya que puede actuar, en tratamientos prolongados, sobre células no infectadas.

Su utilización plantea tres problemas: la aparición de resistencias, la reactivación de los retrovirus latentes (demostrado *in vitro*) y el enlentecimiento en la cicatrización tras tratamientos prolongados. Se aplica como solución o pomada oftálmica, no por vía sistémica, y está en uso una preparación de IDU más DMSO para tratamientos cutáneos.

Dos derivados del IDU son: la 5-etil-2-desoxiuridina y la 5-iodo-2-desoxicitidina, disponibles para el tratamiento del herpes ocular en Europa.

Trifluorotimidina (TFT)

Actúa impidiendo la formación del RNA-m por inhibir la sintetasa del timidilato. Se emplea en el tratamiento de la queratitis herpética.

Interferones (IFN)

Son proteínas o glucoproteínas producidas en células infectadas por virus que tienen la propiedad de ser liberadas de esas células e inhibir, en otra célula de igual especie, la multiplicación de los virus.

Los inductores de producción de interferones son:

- los virus que producen interferón activo frente a otros virus diferentes de los originarios de su producción;
- bacterias o extractos bacterianos (endotoxinas)
- extractos de diversos microorganismos;
- compuestos sintéticos (una diamina, la tilorona).

El interferón impide que el RNA-m pueda combinarse con los ribosomas para sintetizar las proteínas específicas del virus.

Puede utilizarse como preventivo o para el tratamiento de diversas infecciones, con resultados alentadores, aunque no siempre efectivos.

Puede inducirse la producción de interferón tras la administración de *sustancias inductoras*; mejores resultados se obtienen administrando interferón producido fuera del organismo a partir de células humanas (o de especies muy afines), siendo su obtención difícil y escasa.

La aplicación en clínica humana de interferón se dirige a: tratamientos víricos, infecciones protozoarias y efectos anticancerígenos.

En enfermos de alto riesgo se ha utilizado como profiláctico en resfriado, varicela y herpes-zóster; se aplica actualmente, junto con otros tratamientos, en pacientes afectados de hepatitis B crónica.

Inhibidores de segunda generación de la síntesis de ácidos nucleicos

Se agrupan en este apartado un prometedor conjunto de fármacos que presentan el común mecanismo de acción de actuar selectivamente sobre enzimas virales, respetando al máximo las correspondientes enzimas celulares.

Aciclovir (ACV)

Este fármaco es un análogo acíclico de la 2-desoxiguanosina; su síntesis se publicó en 1978 y desde entonces se han realizado un notable número de pruebas clínicas controladas con notable éxito.

Su actividad antiviral se basa en una inhibición selectiva de la DNA polimerasa viral.

Actúa penetrando preferentemente en las células infectadas, respetando las no infectadas; bajo la influencia del enzima específico del virus herpético timidín quinasa es convertido en aciclovir monofosfato. Las células no infectadas no contienen timidín quinasa; posteriormente, y por enzimas celulares, se convertirá en aciclovir trifosfato. Este aciclovir trifosfato actúa competitivamente con la desoxiguanosina trifosfato, impidiendo la actuación del DNA-polimerasa viral y, por lo tanto, afectando únicamente a la síntesis del DNA viral.

Se aplica tópica y sistemáticamente en infecciones producidas por virus herpes (1 y 2), virus varicela zóster, virus de Epstein Barr y citomegalovirus. Sobre todo en enfermos inmunodeprimidos.

E-5-(2-bromovinil)-2-desoxiuridina (BVDU)

Las pruebas *in vitro* han demostrado poseer gran actividad contra el virus 1 del herpes simple e incluso contra el virus de varicela y zóster.

Su mecanismo de acción es similar al aciclovir y ambos preparados han demostrado *in vitro* que no estimulan la liberación de retrovirus.

1-(2-desoxi-2-fluoro-β-D-arabinofuranosil)-5-iodocitosina (FIAC)

Este compuesto y un derivado metabólico, 2-fluoro-ara-T (FMAU) son activos en cultivo celular contra la duplicación de virus herpes simple y virus de varicela y zóster, teniendo también actividad anticancerosa potencial. Se han experimentado tópica y parenteralmente.

Fosfonoformato (PFA)

Este compuesto, igual que los anteriores, tienen todos un mecanismo de acción semejante. Es activo frente a virus del herpes simple, citomegalovirus y virus de la hepatitis B. En la actualidad se está investigando su utilidad en el tratamiento tópico (crema al 3 %) del herpes genital y bucolabial.

Inhibidores en fase de estudio

5-n-propil-2-desoxiuridina (pdUrd)

Inhibe, en cultivo celular, al virus 1 y 2 del herpes simple y de varicela y zóster. No está claro su mecanismo de acción.

(S)-9-(2,3-dihidroxipropil) adenina (S-DHPA)

Inhibe a virus RNA y DNA. Actúa bloqueando la enzima hidrolasa de la S-adenosilhomocisteína. Se ha informado actividad antiviral contra la infección por virus de la rabia en conejo.

L-Lisina

Se informó que en una prueba no controlada el aminoácido lisina suprimió la infección por herpes de labio y boca en 45 enfermos.

Wim-38020 y Wim-41258-3

Ambos son eficaces contra virus DNA y RNA. Se ha informado actividad contra la infección cutánea experimental por virus del herpes en cobayo mediante la administración tópica de ambos compuestos, como crema y en DMSO.

Enviroxina, cinviroxina y 6-dicloroflavan

Estos agentes inhiben rinovirus in vitro.

Sulfato de zinc, ácido tánico y urea (herpigón)

La aplicación de herpigón y ultrasonido ha sido eficaz para tratar el herpes genital. Se requiere aún confirmación.

Inhibidores de la síntesis de proteínas tardías

Fluorofenilalanina

Inhibe la síntesis de las proteínas estructurales para las cubiertas víricas. Afecta a la célula huésped y, por el momento, no es posible su utilización por la elevada toxicidad.

Metisazonas

Afecta al RNA-m vírico disminuyendo la síntesis de proteínas. Es útil para la profilaxis de la viruela en personas que hayan estado expuestas a casos activos.

Puromicina

Este antibiótico presenta los mismos inconvenientes que la fluorofenilalanina.

Inhibición del ensamblaje y liberación

Rifampicina

Impide el ensamblado de partículas maduras. El bloqueo parece ser ocurre durante la etapa de formación de la envoltura y es reversible cuando se retira el medicamento.

Agentes inmunomoduladores

Inosiplex

Este fármaco inmunomodulador es un inhibidor débil del virus del herpes simple, adenovirus, poliovirus y virus de la influenza en sistemas de cultivo celular, habiendo resultado poco demostrativas las pruebas en humanos.

Se ha utilizado en panencefalitis esclerosante, pero a causa de la baja frecuencia y de la alta mortalidad de esta enfermedad no ha podido valorarse el tratamiento mediante estudios dobles ciegos controlados.

Metisoprinol

Se trata de un complejo de inosina con tres moléculas de dimetil amino isopropanol. Su acción se debe al efecto inmunoestimulante. Se ha utilizado en encefalitis herpética y en panencefalitis esclerosante con resultados poco alentadores.

7. FUTURO DE LA TERAPEUTICA ANTIVIRAL

El aumento de infecciones víricas ocurrido en los últimos años (sida, herpes genital, hepatitis, etc.), ha incrementado los programas de salud de diferentes países con el positivo resultado de un mejor conocimiento de la enfermedad vírica. Paralelamente existe una mayor investigación por parte de los laboratorios farmacéuticos, que se traduce en aumento de síntesis de nuevos productos con propiedades antivíricas prometedoras.

El futuro de la terapéutica antiviral tiene que desarrollarse potenciando las medidas disponibles contra la enfermedad viral, es decir, obteniendo nuevos preparados inmunológicos y disponiendo de fármacos más efectivos.

7.1. Futuro inmunológico

La obtención de vacunas de probada eficacia e inocuidad es el procedimiento más efectivo y económico para la lucha antiviral.

Infecciones víricas como la polio o la viruela han tenido una notable disminución o han desaparecido prácticamente, gracias a la programación adecuada de campañas de vacunación.

La preparación actual de vacunas pasa por un conocimiento en profundidad de la genética viral, sobre todo de mutaciones y modificaciones genéticas.

Por producción artificial de cambios en la secuencia de los nucleótidos del gen, se obtienen cepas vivas mutantes, no patógenas, útiles para preparar vacunas.

De esta forma se han producido mutantes llamados termosensibles (Ts) capaces de reproducirse únicamente a temperatura inferior a 37°, que son utilizados para preparar vacunas antigripales, por tener la propiedad de no desarro-

llarse en el pulmon, y sin embargo sí por ser capaces de asegurar la inmunidad del aparato respiratorio frente a la infección viral.

Otras modificaciones genéticas se logran empleando técnicas de recombinación genética; de esta forma puede ensamblarse un fragmento de genoma del virus de la influenza, subtipo A, con otro A₂, obteniéndose un virus llamado «recombinado», que tiene la ventaja de multiplicarse activamente (en embrión de pollo) y de proteger muy específicamente contra el virus subtipo A₂.

Recientemente se está fabricando en USA una vacuna contra la Hepatitis B, desarrollada mediante la aplicación de técnicas de ingeniería genética a partir de células de levadura modificadas; con lo que se evitarán los elevados costes de los tratamientos a aplicar en las vacunas obtenidas de plasma humano para eliminar el riesgo de trasmisión de sida.

Precisamente la búsqueda de una vacuna contra el sida es uno de los retos que la investigación tiene planteada actualmente.

7.2. Futuro quimioterápico

El descubrimiento de sustancias con propiedades antivíricas está en constante aumento, podemos afirmar que hemos entrado ya en una era apasionante en el estudio y desarrollo de estos agentes.

Actualmente existen numerosos compuestos con actividad antiviral «in vitro», que tendrán que demostrar su posible utilización «in vivo».

Para una validación de estos compuestos es imprescindible disponer de unas baterías de pruebas y de ensayos, previamente establecidos, con el fin de asegurar su inocuidad y eficacia clínica.

Un fármaco antivírico ideal sería aquél que tuviera:

- Índice terapéutico adecuado
- Toxicidad para el virus
- Inocuidad para la célula huésped
- Ausencia de producir resistencias
- Facilidad de producción

Una nueva línea de investigación es la búsqueda de fármacos que actuarán durante los periodos de latencia virales, campo que abre unas interesantes posibilidades clínicas futuras.

Los positivos resultados obtenidos tras la administración de interferón en clínica humana, indican que es posible una mayor utilización de este medicamento, sobre todo una vez que se vayan solucionando los difíciles y costosos problemas de su fabricación.

Recientemente se está utilizando α -2-interferón intranasalmente, en la prevención de resfriados crónicos virales causados por rinovirus, experimentalmente y en adultos afectos por otra patología.

FIG. 1 Esquema del virus del mosaico del tabaco. Los capsómeros se disponen helicoidalmente alrededor de la hélice de ARN, que se muestra desnuda en la parte inferior del dibujo.

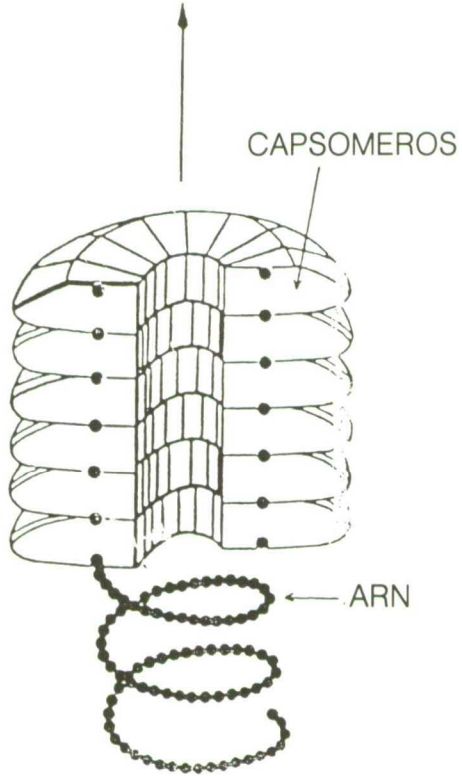
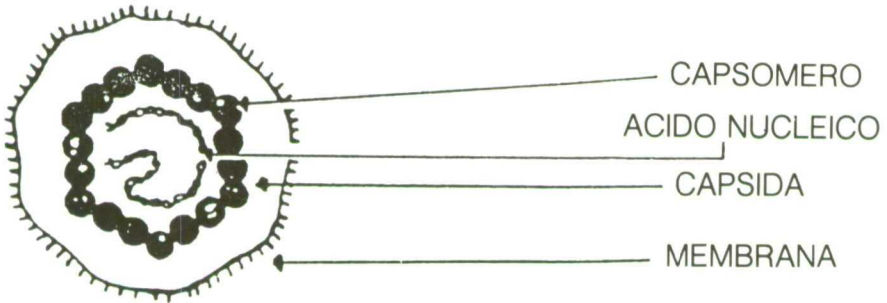


FIG. 2. Esquema de un virus de animal.



ADENOVIRUS

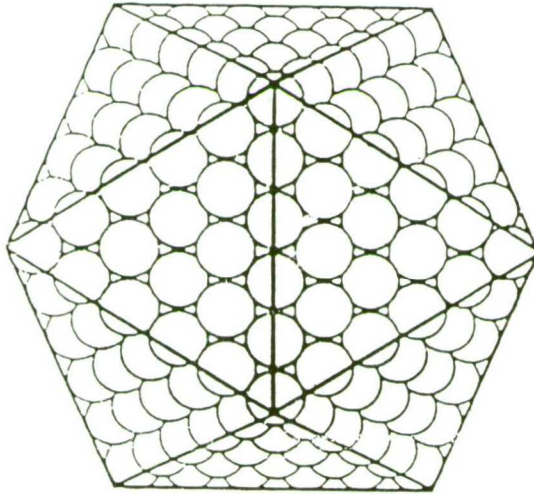


FIG. 3. El dibujo muestra cómo las 252 subunidades de la superficie de la partícula, o capsómeros, están dispuestos con arreglo a la simetría de un icosaedro. Hay 12 sobre los vértices y sobre las caras o aristas.

<i>Virus</i>	<i>Tamaño</i>	<i>Peso</i>	<i>Número genes</i>
Parvovirus	20 nm	1,4×10 ⁶ Daltons	7
Virus Pox	300nm	160×10 ⁶ Daltons	400

Figura 4

Figura 5. **Virus DNA (1)**

<i>Acido Nucleico</i>	<i>Cápside</i>	<i>Familia</i>
Monocatenado desnudo	Cúbica	Parvoviridae
Bicatenado desnudo	Cúbica	Papoviridae
Bicatenado desnudo	Cúbica	Adenoviridae
Bicatenado envainado	Compleja	Poxviridae
Bicatenado envainado	Cúbica	Herpesviridae

Figura 6. **Virus DNA (2)**

<i>Familia</i>	<i>Género</i>	<i>Patología</i>
Parvoviridae	Parvovirus	Dermatitis
	Adenosatellovirus	
Papoviridae	Papillomavirus	Verrugas, Condilomas Oncogénico
	Polyomavirus	
Adenoviridae	Adenovirus	Enf. Respiratoria
Poxviridae	Ortopoxvirus	Viruela y vacuna Dermatitis
	Parapoxvirus	
Herpesviridae	Alfa Herpesvirus	Herpes, Varicela, Zoster Prematuros, Trasplantes Mononucleosis, Linformas
	Beta Herpesvirus (CMV)	
	Gamma Herpesvirus (E. Bar)	

Figura 7. **Virus RNA (1)**

<i>Acido Nucleico</i>	<i>Cápside</i>	<i>Familia</i>
Monocatenado desnudo	Cúbica	Picornaviridae
Monocatenado envainado	Cúbica	Togaviridae
Monocatenado envainado	Helicoidal	Coronaviridae
Monocatenado envainado	Helicoidal	Paramoxiviridae
Monocatenado envainado	Helicoidal	Ortomyxiviridae
Monocatenado envainado	Helicoidal	Rabdoviridae
Monocatenado envainado	Helicoidal	Bunyaviridae
Monocatenado envainado	(?)	Arenaviridae
Monocatenado envainado	(?)	Retroviridae
Bicatenado desnudo	Cúbica	Reoviridae

Figura 8. **Virus RNA (2)**

<i>Familia</i>	<i>Género</i>	<i>Patología</i>
Picornaviridae	Enterovirus	Polio, Hepatitis «A»
	Rhinovirus	Resfriado
Togaviridae	Flavivirus	Fiebre amarilla
	Rubivirus	Rubeola
Coronaviridae	Coronavirus	Resfriado, enteritis
Paramoxiviridae	Paramoxivirus	Parotiditis
	Morbilivirus	Sarampión
	Pneumovirus	Bronquitis lactantes
Ortomyxiviridae	Influenzavirus	Gripe
Rabdoviridae	Lyssavirus	Rabia

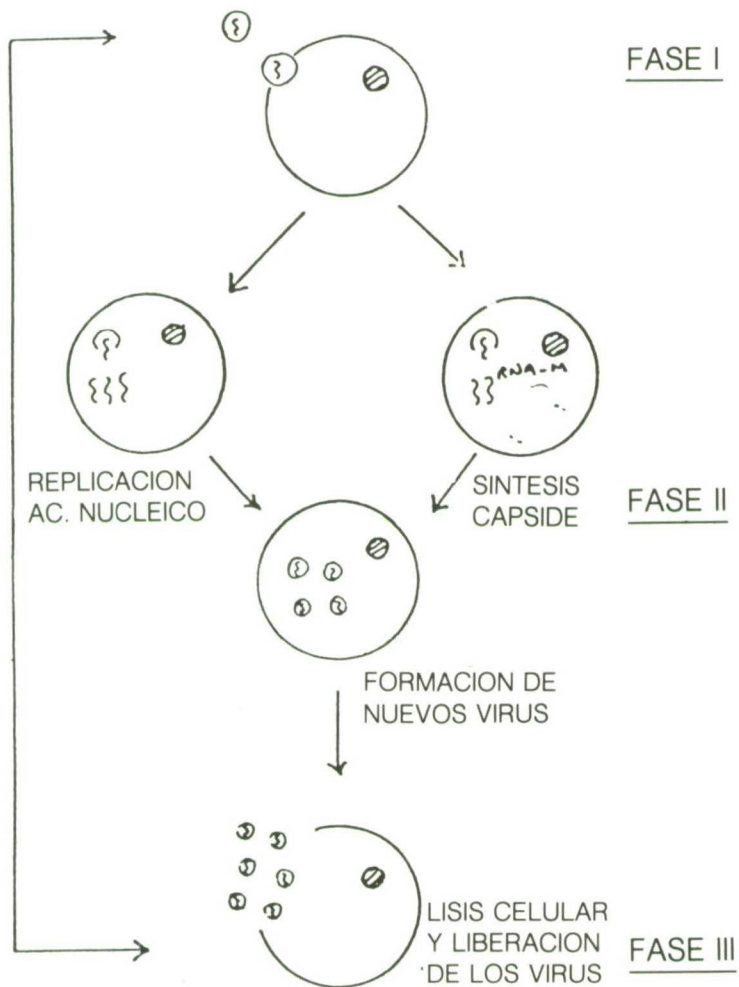


Figura 10

Figura 9. Virus RNA (3)

<i>Familia</i>	<i>Género</i>	<i>Patología</i>
Bunyaviridae	Bunyavirus	Encefalitis
Arenaviridae	Arenavirus	Coriomeningitis linf.
Retroviridae		Oncogénicos
Reoviridae	Reovirus	Enteritis
	Rotavirus	Enteritis
	Orbivirus	Fiebre del Colorado

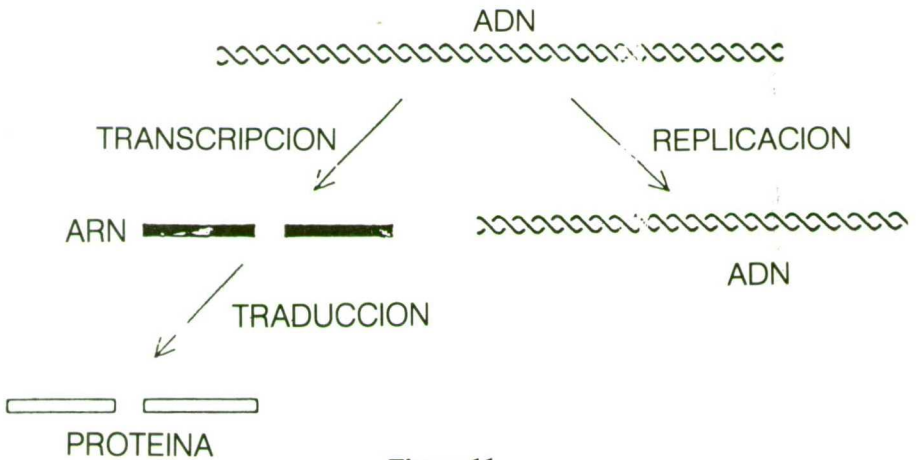


Figura 11

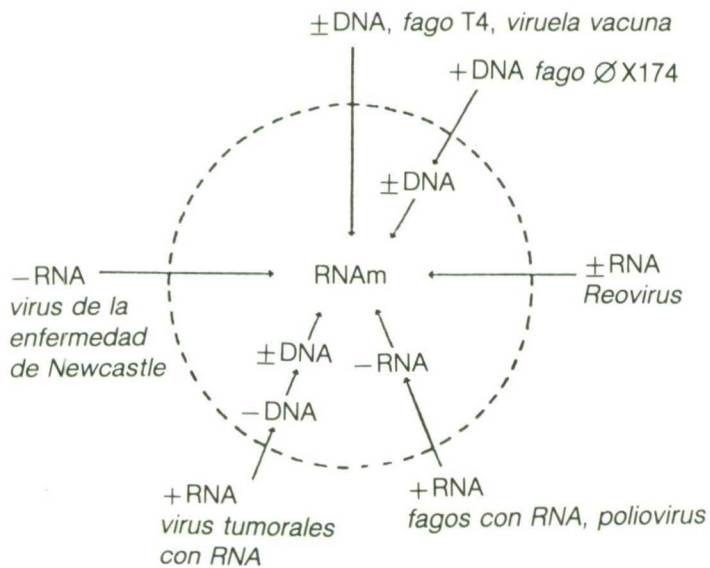


Figura 12

BIBLIOGRAFIA

- BROCK, T. D., *Biología de los microorganismos*, Omega, 1978.
- CALDUCH, M., «Anuario del Medicamento», *A.E.F.I.*, 2: 1984.
- COQUIN, Y., «Les médicaments antiviraux», *La Revue du P.*, XXXV, 47: 2.867-70.
- DERE, K. C., «El interferón», *Invest. y C.*, 30-9, junio 1977.
- FIDDIAN, P. et al., *Development in anti herpes agents: Progress and prospect*, Abstracts on hyg. and comunic. dis., 60-1985, 10, 1-22.
- GODDMAN y GILMAN, *Las bases farmacológicas de la terapéutica*, Panamericana, 6.ª ed.
- GUDIOL MUNTE, F., *Patología infecciosa. Enfermedades víricas*, Antibióticos, S. A., 1983.
- GUNBY, Ph., «Reserch with immunoactive agents», *JAMA*, july 1981, 246, 3, 205-9.
- LACADENA, J. R., *Genética*, Agesa, 1973.
- LEHNINGER, L., *Bioquímica*, Omega, 5.ª ed.
- NICHOLSON, «Antiviral agents in clinical practicae», *The Lancet*, sept. 1984, 617-21; 677-81; 773-81.
- KATZUNG BERTRAM, G., *Farmacología Básica y Clínica*, El Manual Moderno, 1984.
- TRIQUELL, R. et al., «Antivíricos. Revisión bibliográfica», *Revista A.E.F.H.*, IX, 4: 193-201, 1985.
- STRICKBERGER, *Genética*, Omega, 1974.