

# ANÁLISIS *IN VITRO* PARA DETECTAR ACTIVIDAD ANTI-VIH EN LOS REMEDIOS TRADICIONALES<sup>1</sup>

*Memorándum de una reunión de la OMS<sup>2</sup>*

En algunos países, los pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) están usando muchas plantas medicinales cuya actividad contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) no se ha comprobado científicamente. Hoy en día, los curanderos tradicionales están poniendo sus remedios en manos de investigadores científicos y unos cuantos estudios contienen información sobre la capacidad que tienen ciertas plantas, entre ellas *Viola yedoensis*, *Arctium lappa*, *Epimedium grandiflorum*, *Glycyrrhiza uralensis* y *Castanospermum australe*, de inhibir el VIH.

La selección de aquellos productos naturales que serán sometidos a pruebas biológicas preliminares puede hacerse al azar o aplicando criterios etnomédicos o quimio-taxonómicos (esto es, buscando compuestos similares en distintas especies de una misma familia botánica), pero si se consideran los beneficios en función del costo, la manera más ventajosa de identificar plantas eficaces contra el VIH parece ser la de elegir e investigar productos vegetales de acuerdo con indicios ya señalados en la literatura. Ningún método *in vitro* es ideal para determinar si una planta posee actividad contra el VIH y se necesitan pruebas confirmatorias en múltiples sistemas para investigar exhaustivamente la posible utilidad de un compuesto.

Con el fin de impulsar futuras investigaciones sobre la medicina tradicional y el SIDA, se identifican algunas instituciones donde podrían llevarse a cabo las distintas actividades de evaluación científica sobre la utilidad potencial de las plantas medicinales y sus extractos en el tratamiento del SIDA.

## INTRODUCCIÓN

En muchos países, los remedios tradicionales se están usando empíricamente para tratar el síndrome de inmunodeficiencia

adquirida (SIDA). La tarea de evaluar estos remedios en personas infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) constituye un nuevo desafío, en vista del número estimado de casos infección —de 5 a 10 millones— y de la necesidad de poner todos los recursos posibles al alcance de las poblaciones afectadas. La situación requiere evaluar aquellos elementos de la medicina tradicional, especialmente las plantas medicinales y otros productos naturales, que podrían ser fuentes de agentes terapéuticos eficaces y de bajo costo. Esta evaluación se debe hacer de manera sistemática.

<sup>1</sup> Se publica en el *Bulletin of the World Health Organization* Vol. 67, No. 6, 1989, con el título "In vitro screening of traditional medicines for anti-HIV activity: Memorandum from a WHO meeting" © Organización Mundial de la Salud, 1989.

<sup>2</sup> Este memorándum se basa en el informe (documento WHO/GPA/BMR 89.5) de la Reunión Oficiosa de la OMS sobre Medicinas Tradicionales y el SIDA. Exámenes *in vitro* para detectar actividad contra el VIH, celebrada en Ginebra, Suiza, del 6 al 8 de febrero de 1989. Se pueden solicitar separatas del informe original en inglés a: Traditional Medicine, World Health Organization, 1211 Ginebra 27, Suiza.

La lista de participantes aparece en la página 43.

Sobre la base de estos antecedentes, el Programa Mundial sobre el SIDA (GPA) y el Programa de Medicina Tradicional (TRM) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) convocaron en Ginebra, Suiza, del 6 al 8 de febrero de 1989, una reunión consultiva oficial cuyos objetivos fueron los siguientes:

- revisar el estado actual de las investigaciones sobre la aplicación de la medicina tradicional al tratamiento del SIDA y de la infección por VIH;

- examinar los estudios preclínicos que se están efectuando *in vitro* e *in vivo* para evaluar la actividad de las plantas medicinales y otros productos naturales contra los retrovirus y la transcriptasa inversa;

- identificar posibles oportunidades de trabajar conjuntamente y formular recomendaciones pertinentes.

## ACTIVIDADES EN CURSO

Los pacientes de SIDA están usando diversos productos vegetales cuya eficacia contra el VIH no se ha comprobado mediante experimentos científicos. Entre ellos figuran el ajo (*Allium sativum*), los hongos shiitake (*Lentinus edodes*), la papaya (*Carica papaya*), el ginsén (especie *Panax*), el *Aloe vera*, la celidonia (*Chelidonium majus*), el *immunact* (raíz de una planta peruana), el extracto del cono del pino japonés, diversas esencias florales, los bulbos del lirio de Pascua, Fu-zheng (tratamiento chino tradicional) y Padma 28 (mezcla de plantas típica del Tíbet). También se han usado otros productos extraídos del mar, los animales y los hongos.

Las medicinas tradicionales se usan para tratar el SIDA en todas las regiones de la OMS. En los países africanos, muchos pacientes diagnosticados de SIDA en hospitales acuden a los curanderos tradicionales cuando ven que su estado no mejora. En algunos casos, los médicos que trabajan en las clínicas y centros de orientación para pacientes con SIDA efectúan estudios de seguimiento de los pacientes. Por lo general, los curanderos tradicionales ofrecen voluntaria-

mente sus remedios para valoración científica, sobre todo cuando advierten que los pacientes a quienes han tratado siguen manteniendo un estado aceptable. Se ha observado que ciertas plantas constituyen un ingrediente común de la mayor parte de las infusiones y brebajes administrados a los pacientes. Algunas tienen actividades biológicas que justifican la investigación de su posible eficacia anti-VIH. Se ha comprobado, por ejemplo, que *Diospyros usambarensis* (*Ebenaceae*) tiene propiedades citotóxicas y fungicidas.

Mediante la colaboración de científicos chinos y tanzanianos, en la República Unida de Tanzania se están usando remedios tradicionales chinos para tratar a los enfermos de SIDA. En el protocolo de investigación se especifica que durante un período de tres años se tratará anualmente a pacientes de SIDA, en distintas etapas de la enfermedad, utilizando un número igual de testigos. El régimen terapéutico consistirá en una receta básica que podrá modificarse durante el ensayo, de acuerdo con las manifestaciones clínicas del paciente. Algunas de las plantas incluidas en la receta son *Polyporus umbellatus*, *Cordyceps sinensis* y *Paeonia obovata*. Se ha instalado una clínica externa para hacer los estudios de seguimiento de los pacientes dados de alta. También se han establecido parámetros inmunológicos, que se están monitoreando actualmente, para determinar las diversas subpoblaciones de linfocitos T. En los 17 casos seropositivos tratados hasta ahora, se ha observado una presunta mejoría de los síntomas.

Son pocos los estudios experimentales que se están efectuando con el propósito de descubrir agentes eficaces contra el VIH en las plantas medicinales y otros productos naturales. El Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos de América está llevando a cabo un estudio importante de este tipo que consiste en elegir al azar unas 4 500

plantas anualmente, durante un período de cinco años, con el fin de estudiar su actividad contra el VIH *in vitro*. En este programa la medicina tradicional no figura como fuente de información.

En un informe reciente se afirmó que de 27 hierbas medicinales usadas tradicionalmente en la China como agentes anti-infecciosos las 11 siguientes inhibieron el VIH *in vitro*: *Arctium lappa*, *Epimedium grandiflorum*, *Lonicera japonica*, *Woodwardia unigemata*, *Viola yedoensis*, *Senecio scandens*, *Andrographis paniculata*, *Coptis chinensis*, *Prunella vulgaris*, *Lithospermum erythrorhizon* y *Alternanthera philoxeroides*. Al parecer, los principios activos de *Viola yedoensis* y *Prunella vulgaris* han resultado ser los polisacáridos sulfonados (1, 2).

Otros estudios contienen información adicional sobre productos naturales, como la glicirrizina (extracto de la *Glycyrrhiza uralensis*), cuya actividad anti-VIH se ha detectado en experimentos (3). En el Japón se ha estudiado la eficacia de la glicirrizina en el tratamiento de pacientes con SIDA. De acuerdo con el informe pertinente, la administración oral de esta sustancia a portadores de VIH asintomáticos retrasó la progresión de los síntomas de la infección. También indicaba que la administración de dosis relativamente altas de glicirrizina a pacientes con SIDA eliminó la antigenemia causada por VIH y mejoró diversos parámetros hematológicos e inmunológicos. Otro presunto beneficio fue la atenuación de los efectos adversos de la zidovudina cuando se administró simultáneamente glicirrizina.

Se ha demostrado que un extracto acuoso del alga roja marina *Schizymenia pacifica* inhibe la transcriptasa inversa mediante un mecanismo atribuido a un polisacárido sulfatado (4). Evidentemente, muchos polisacáridos sulfatados, como la heparina y el sulfato de dextrano, inhiben la actividad de VIH; pero los no sulfatados —la condroitina, el ácido algínico, la queratina y el ácido hialurónico— no producen este efecto.

La castanoespermina, alcaloide de la indolizidina extraído de las semillas de *Castanospermum australe*, impide el metabolismo

de las glucoproteínas mediante la inhibición de la glucosidasa I en el retículo endoplásmico. Los resultados de algunos estudios indican que este alcaloide es capaz de inhibir el VIH *in vitro* y también *in vivo* cuando se administra a ratones por vía oral (5).

A juzgar por los datos disponibles, sería útil formular nuevas estrategias, apoyadas en los conceptos de la medicina tradicional, para descubrir compuestos eficaces contra el VIH en plantas y otros productos naturales. Se ha reconocido, además, la necesidad de reunir y analizar el contenido de informes etnomédicos y experimentales que incluyan ejemplos de bioensayos *in vitro* e *in vivo*, así como datos de carácter químico.

Una de las deficiencias del método de selección basado en la medicina tradicional es la ausencia de información específica sobre plantas con posible eficacia anti-VIH. Cabría discutir los siguientes síntomas con los curanderos tradicionales para obtener información pertinente sobre sus respectivos tratamientos: lesiones cutáneas (sarcoma de Kaposi), fiebre crónica, diarrea, tos, hemoptisis y úlceras genitales.

## METODOLOGÍA

### Selección de plantas para valoración antivírica

La selección de un método para identificar y evaluar plantas con posible actividad antivírica depende de varios factores, entre ellos su sencillez, rapidez, costo y reproducibilidad, la falta de interferencia de sustancias comunes a todas las plantas y la disponibilidad de la materia vegetal (incluido el acceso a una cantidad suficiente de plantas activas para poder hacer estudios de aislamiento).

Para hacer la mayor parte de los exámenes *in vitro* suele necesitarse poca materia vegetal: 100 a 200 g de peso en seco (o menos) de la parte de la planta que contiene la sustancia activa. Es preciso documentar correctamente las muestras elegidas por un botánico calificado y secar los especímenes de forma adecuada. Hay que tomar precauciones para no recolectar especies amenazadas o en peligro de extinción. Por lo general, deben prepararse dos tipos de extractos de cada muestra: uno con un solvente sin polaridad (o de polaridad intermedia), como el acetato de etilo o cloroformo, y otro con un solvente más polar, como el metanol o etanol.

Los cuatro métodos básicos para escoger las plantas que deben incluirse en los programas de detección de actividad contra el VIH son: (a) elegir las de acuerdo con sus usos etnomédicos, (b) recolectarlas al azar y hacer bioensayos posteriores, (c) escoger plantas ya documentadas en la literatura por tener propiedades que sugieren su posible capacidad inhibitoria contra el VIH y (d) seguir un orden quimiotaxonómico. Teniendo en cuenta todos los factores pertinentes, los métodos a y c parecen ser los más económicos, y a la vez eficaces, para identificar plantas con actividad contra el VIH.

### **Selección basada en el uso etnomédico de las plantas.**

Hay diversos vocablos que designan la utilización de plantas por los pueblos indígenas: etnobotánica, etnomedicina, folklore y medicina tradicional. La información más convincente en este campo es la que obtienen sobre el terreno personas expertas en la materia que pueden observar directamente el uso de una planta medicinal. Algunos observadores no hacen más que interrogar a los curanderos tradicionales y anotar sus comentarios sobre las propiedades atribuidas a las diversas plantas. La falta de conocimientos sobre medicina y farmacología de la mayoría de los observadores menoscaba la confiabilidad de muchas aseveraciones etnomédicas que aparecen en la literatura. Por ejemplo, si se afirma que una planta es útil como "anticonceptivo", ello podría significar que se usa para "prevenir la concepción" (rara

vez se indica si los usuarios deben ser hombres o mujeres), o bien para "prevenir los nacimientos" (como abortante, por ejemplo). No es lo mismo desarrollar un ensayo biológico para demostrar que un producto previene la concepción que para demostrar que tiene propiedades abortificantes. Indudablemente, es más acertada la información que aporta un individuo dedicado a observar directamente el uso de una planta en el tratamiento de una enfermedad específica que cualquier información basada en declaraciones no verificadas. Asimismo, es probable que la información procedente de un sistema médico reconocido, como el de la medicina china tradicional, respaldada por 3 000 años de historia escrita, tenga mayor validez que cualquier información anecdótica o indocumentada.

A pesar de estos problemas evidentes y de la falta de uniformidad de la información disponible sobre los usos etnomédicos de las plantas, el análisis minucioso de esta información puede arrojar luz sobre las que tienen mayores probabilidades de dar un resultado positivo en sistemas de bioensayo específicos. De los 121 medicamentos derivados de plantas superiores que se usan en el mundo actualmente, 74% fueron descubiertos por científicos cuyas investigaciones se fundaron en creencias populares o etnomédicas (6).

Pese a lo antedicho, puede ser difícil establecer una correlación entre muchas aseveraciones de origen etnomédico y una enfermedad determinada utilizando bioensayos verificables en el laboratorio. La correlación tendría que ser estudiada y definida más detenidamente a la luz de nuevos datos experimentales. Lo más lógico en este sentido sería obtener información de los curanderos indígenas a través de la red de Centros Colaboradores de la OMS para Medicina Tradicional.

**Recolección aleatoria seguida de bioensayos en masa.** Este método se basa en la creencia de que la selección aleatoria y el análisis de un número suficiente de muestras finalmente dará por resultado la identificación de compuestos eficaces contra una enfermedad determinada. Entre 1956 y 1981, el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos de América aplicó este método al análisis de 32 000 especies de plantas florecientes de distintas partes del mundo para determinar su actividad antitumoral. Usando, como mínimo, un sistema de citotoxicidad *in vitro* y uno o más sistemas antitumorales *in vivo*, se encontró que de 2 a 8% de las especies tenían actividad antitumoral reproducible.

Muchas plantas han sido elegidas al azar y sometidas a una serie de pruebas para detectar distintos tipos de actividad antivírica. Algunas se han sometido ulteriormente a análisis químicos que han confirmado sus propiedades antivíricas (7).

El método de selección al azar, seguido de bioensayos, tiene la ventaja de ser más económico, por muestra, que la localización y recolección de plantas que parecen "prometedoras" por alguna razón. No obstante, para que el método sea verdaderamente aleatorio, hay que determinar de antemano el número total de especies que se recogerán y asegurarse de que todos los grupos taxonómicos estén representados, en su debida proporción, en las recolecciones totales. Si se examina un número suficiente de muestras, lo más probable es que tarde o temprano se obtengan compuestos activos.

**La investigación de plantas con propiedades mencionadas en la literatura.** En muchos trabajos científicos se mencionan extractos de plantas que se han estudiado, por lo general *in vitro*, para establecer su actividad contra uno o más virus. De estos indicios, muy pocos han culminado en el aislamiento y caracterización de principios activos. Se podría, sin mayor dificultad, hacer una búsqueda bibliográfica sistemática de todos los trabajos que se han escrito sobre la detección de actividad antivírica en los extractos vegetales y sus principios activos, y analizar-

los adecuadamente. De hecho, tal vez haya que considerar otros parámetros biológicos (más allá de aquellos mecanismos citopatógenos que actúan directamente contra el VIH) que pudieran servir como indicadores de actividad potencial contra el SIDA: como la capacidad de inhibir la síntesis de proteínas y el ácido desoxirribonucleico (ADN), la transcriptasa inversa, la traslación vírica y demás.

**Método quimiotaxonómico.** Las plantas emparentadas desde el punto de vista botánico suelen tener algunos metabolitos secundarios similares y otros idénticos. En consecuencia, cuando se sabe que una planta específica es activa contra el VIH o contiene metabolitos secundarios que lo son, se pueden identificar plantas emparentadas desde el punto de vista filogenético, cuyos principios activos son los mismos o semejantes. Si en determinada especie se encuentra un metabolito secundario útil contra el VIH, pero en concentraciones bajas solamente, por medio de la quimiotaxonomía se podrán identificar especies emparentadas con concentraciones posiblemente mayores del compuesto activo.

### **Técnicas *in vitro* para detectar actividad contra el VIH en productos naturales**

En la detección aleatoria de sustancias medicinales, así como en el desarrollo de medicamentos específicos, se descubren nuevos productos usando un método para medir algún efecto antivírico específico. Habitualmente, en análisis estandarizados se someten a ensayo distintas entidades estructurales con el fin de determinar si son capaces de inhibir la replicación del VIH *in vitro*. En la actualidad hay varios ensayos disponibles para determinar si existe actividad potencial contra el VIH (cuadro 1). Se están examinando compuestos de origen muy diverso, prestándose mayor atención a aquellos que tienen características estructurales singula-

**CUADRO 1. Ejemplos de ensayos bioquímicos y de sistemas de cultivo celular que se utilizan para detectar actividad contra el VIH**

Ensayo bioquímico o sistema de cultivo celular	Parámetro vírico que se mide
Polimerización/replicación vírica	Transcriptasa inversa
Ribonucleasa/replicación vírica	Ribonucleasa H
Proteólisis/replicación vírica	Proteasa
Enlace de CD4/fusión celular	GP 120, fusión mediada por la envoltura vírica
Agregación de proteínas/replicación vírica o ensamblaje de viriones	Interacción de la proteína p24
GTPasa/replicación vírica	nef
Fosforilación/replicación vírica	nef

**CUADRO 2. Pasos clave en la evaluación de los remedios tradicionales para determinar su posible utilidad en el tratamiento de la infección por VIH**

1. Proporcionar para análisis extractos cuya autenticidad se haya comprobado
2. Usar un solo sistema de ensayo *in vitro* para detectar la actividad y determinar la toxicidad potencial de un compuesto

**Desistir** si la toxicidad es mayor que el efecto antivírico

3. Purificar el extracto parcialmente y considerar la posibilidad de una revisión
4. Excluir los inductores del interferón
5. Utilizar varios sistemas de tipo celular para confirmar la actividad antivírica y la toxicidad
6. Medir la actividad antivírica y la citotoxicidad de las fracciones en un sistema experimental adecuado anti-VIH o en un cultivo de células animales

**Desistir** si la toxicidad es mayor que el efecto antivírico

7. Si se identifica una fracción activa o varias, proseguir a:
  - (a) iniciar la identificación de compuestos activos
  - (b) someter la fracción activa a ensayos bioquímicos
  - (c) hacer estudios de eficacia y toxicidad *in vivo* usando un modelo animal adecuado
8. Según la información que se obtenga a partir del paso 7, colocar a los compuestos en orden de prioridad para su posible evaluación clínica

res o actividad biológica ya detectada. El número de sustancias medicinales que se han descubierto comprueba el éxito de estos sistemas para identificar agentes con posible eficacia en el tratamiento de las infecciones por VIH. Sin embargo, no se ha determinado la mejor manera de aplicar esta base de datos a la selección de pruebas para la evaluación de los tratamientos tradicionales. Mediante estas pruebas se puede justificar científicamente la selección de un tratamiento determinado y otorgar prioridad al estudio de algún compuesto en particular.

En el esquema propuesto en el cuadro 2, se tiene en cuenta la diferencia entre la medicina occidental y tradicional y se ofrece un marco para la evaluación científica de agentes terapéuticos que podrían ser útiles en el tratamiento de las infecciones por VIH. El esquema presentado es inespecífico y, por consiguiente, algunos aspectos se detallan a continuación.

### **Autenticación de los extractos obtenidos para análisis.**

La comunicación entre el botánico, el químico, el biólogo, el farmacólogo, el etnobotánico y los curanderos tradicionales debe ser óptima para asegurar que se compruebe la autenticidad de los remedios obtenidos y sometidos a prueba. La información necesaria debe incluir, por lo menos, los aspectos siguientes:

- la identificación taxonómica de las especies botánicas presentes en el extracto;
- la documentación fotográfica de la especie botánica;
- la caracterización detallada de los órganos de las plantas que se van a usar;
- la descripción minuciosa del método y momento de la recolección;
- la definición de otras condiciones bajo las cuales se prepara el extracto que se usa como remedio tradicional.

El extracto debe prepararse de acuerdo con las indicaciones dadas por el curandero tradicional y analizarse directamente. Su forma de aplicación tradicional debe tenerse en cuenta al evaluar el uso de solventes de polaridad alta o baja para extraer la medicina tradicional. Cuando sea pertinente, deben considerarse otras técnicas de extracción o fraccionamiento más complejas.

### **Métodos *in vitro* para medir la actividad antivírica.**

En la actualidad se dispone de una gran cantidad de ensayos de laboratorio, algunos de naturaleza bioquímica y otros basados en cultivos celulares. No hay ningún ensayo ideal, y para examinar a fondo el uso potencial de un compuesto, hay que hacer ensayos confirmatorios en muchos sistemas. Los pasos propuestos (véase el cuadro 2), aplicables cuando se encuentra un compuesto activo o varios, se basan en el uso de un solo ensayo preliminar seguido de varios ensayos confirmatorios más detallados.

Ningún sistema experimental en particular se destaca por su superioridad; el costo, la sencillez y la reproducibilidad son los factores clave que deben orientar la selección de un sistema. Sin embargo, en el análisis preliminar de los medicamentos tradiciona-

les se debe usar, como mínimo, un sistema experimental basado en el cultivo de células T (como el H9, ATH8 o MT-2).

Los aislados de VIH tomados de pacientes tienen características distintas a los que provienen de cepas cultivadas en el laboratorio. No obstante, en esta etapa la conveniencia, el costo y la reproducibilidad son los factores de mayor peso al elegir el aislado vírico. Se recomienda usar un inóculo viral de baja concentración del cual puedan obtenerse múltiples tandas del virus en un período mínimo de siete días.

Es posible que algunas medicinas tradicionales tengan que ser metabolizadas por la célula huésped. Por consiguiente, estas deben agregarse a las células por lo menos dos horas antes de su inoculación con VIH. Es posible que una exposición más prolongada o un tratamiento preliminar de 24 h proporcione información más útil y ayude a detectar agentes muy citotóxicos antes de infectar las células con VIH. Debe haber menos de un logaritmo de diferencia entre las diversas diluciones de la sustancia que se va a estudiar. Se recomienda diluir el extracto en concentraciones tres veces más altas y tres veces más bajas que la concentración ingerida tradicionalmente. Con el tiempo, el análisis de los datos revelará cuál es el espectro de dilución adecuado, aunque para empezar se anticipe un mínimo de 12 diluciones de cada extracto. El último paso en el proceso de evaluación del efecto antivírico podría variar según el número de células que sobreviven, la formación de un sincitio, la expresión del p24, las concentraciones de transcriptasa inversa en el sobrenadante o la fluorescencia de los antígenos víricos.

El éxito de cualquier agente terapéutico radica en su falta de citotoxicidad. Por consiguiente, este aspecto debe investigarse cuidadosamente. Los ensayos deben medir el tiempo que las células sobreviven y la inten-

sidad de su actividad reproductiva en presencia del compuesto estudiado.

Se considera necesario que el efecto antivírico sea mayor que la toxicidad potencial. Es indiscutible que algunos extractos tienen una mayor concentración de componentes tóxicos que la que tendría una potencial fracción terapéutica de la mezcla. No obstante, estos extractos no deben eliminarse en esta fase de la evaluación, sino más bien relegarse a un puesto menos prioritario en el proceso de evaluación.

**Medición de la detección de actividad “inmunointensificadora”.** En la medicina tradicional, se dice que muchos extractos tienen un efecto “intensificador”, el cual puede deberse a sus propiedades antiinfecciosas, su actividad inmunoestimulante, o algún otro efecto sobre el funcionamiento del organismo. A causa de la gran cantidad de medicinas tradicionales que poseen un efecto intensificador y del conocimiento limitado que se tiene en la actualidad sobre la delicada interacción entre el VIH y la respuesta inmunitaria del organismo humano, los integrantes de la reunión consultiva no formularon ninguna recomendación definitiva con respecto al análisis de compuestos con efecto intensificador. De hecho, es posible que la respuesta inmunitaria desencadene la expresión de genes derivados del VIH con el código necesario para producir nuevas partículas víricas.

Se sabe que muchas plantas superiores contienen compuestos antivíricos de amplio espectro. Se piensa que algunos de estos compuestos son inductores del interferón e inactivan los virus intracelulares. Ya que se está evaluando independientemente el uso del interferón en el tratamiento de las afecciones víricas del ser humano, incluido el SIDA, se recomienda aplazar la investigación de los extractos que inhiben el crecimiento del VIH por medio del interferón.

Hay que investigar más detenidamente los extractos no inductores del interferón para determinar si poseen actividad contra el VIH. Se dispone de otras pruebas de función inmunitaria, pero no se considera

práctico su uso rutinario para evaluar extractos de posible utilidad en el tratamiento de las infecciones por VIH.

**Evaluación ulterior de productos promisorios.** La utilidad terapéutica de un compuesto determinado debe confirmarse mediante múltiples sistemas de bioensayo, utilizando células inoculadas con VIH y otros retrovirus. La elección de las pruebas confirmatorias se deja a discreción de cada investigador. No obstante, se recomienda el uso de otros retrovirus con objeto de: detectar si existe actividad específica contra este tipo de virus; establecer prioridades en la selección de compuestos que se han de investigar en modelos animales; reducir la exposición al VIH, y disminuir los costos de la evaluación a medida que se separa el extracto.

La meta debe ser separar y purificar el extracto con el fin de identificar su estructura química. Sin embargo, se recomienda emplear un proceso de purificación parcial, por lo menos, antes de hacer otros análisis. Antes de proclamar el descubrimiento de una nueva entidad terapéutica, es indispensable que se cuantifique la actividad antivírica de las fracciones.

Los tres pasos —la determinación de la estructura química, los estudios de eficacia y de toxicidad efectuados con modelos animales apropiados y los estudios que se basan en los mecanismos de acción— deben ser simultáneos. Solo así proporcionarán la información necesaria para el futuro desarrollo clínico, la modificación sintética o los compuestos identificado(s), o el uso directo de los compuestos identificados.

## Consideraciones legales y éticas

Los compuestos obtenidos de las plantas o sus derivados constituyen la base de un gran número de fármacos establecidos y se calcula que los ingredientes activos de aproximadamente 25% de los medicamentos



legalizados que se recetan en los Estados Unidos de América provienen de estos compuestos (8). Gracias al legado histórico del uso de las plantas en la medicina folklórica, en diversos países se ha obtenido información que ha llevado al descubrimiento de muchos compuestos activos (6). En varios casos, un solo producto vegetal ha dado la pista para el descubrimiento de categorías farmacológicas más amplias.

Lamentablemente, los investigadores científicos han soslayado a los curanderos tradicionales y las comunidades que proporcionan la información vital. Estos no han recibido ningún reconocimiento por su contribución al descubrimiento de compuestos útiles. Por esto es necesario que durante la investigación científica de los remedios tradicionales se haga un gran esfuerzo por garantizar que las personas y comunidades involucradas en el descubrimiento de fármacos eficaces contra el VIH (incluidos los curanderos tradicionales que proporcionan información de posible utilidad para el descubrimiento de compuestos) reciban una recompensa justa.

Toda institución con probabilidades de participar en un programa financiado por la OMS debe definir una política sobre cómo distribuir los recursos monetarios procedentes de futuros descubrimientos.

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Se reconoce que las plantas medicinales proporcionan muchos compuestos útiles para aliviar las enfermedades del ser humano y que, de estos, alrededor de 75% han sido descubiertos gracias al uso folklórico de las plantas (6). Ya que han sido pocos los estudios sistemáticos destinados a investigar la

presencia de compuestos activos contra el VIH en las plantas y otros productos naturales, y en vista de la necesidad urgente de descubrir una amplia variedad de medicamentos eficaces contra el virus, los integrantes de la reunión consultiva consideran que, si se eligen y evalúan adecuadamente las plantas usadas en la medicina tradicional, se descubrirán fármacos activos contra el VIH. Basándose en esta creencia, recomiendan las siguientes medidas:

La OMS debe identificar las instituciones idóneas calificadas para el estudio científico de la medicina tradicional en relación con el tratamiento del SIDA, como la recolección de plantas, la obtención de extractos, la ejecución de ensayos *in vitro* e *in vivo* y la determinación de la estructura química.

Es preciso realizar el mayor esfuerzo posible por usar la red existente de Centros Colaboradores de la OMS para el SIDA y Centros Colaboradores de la OMS para la Medicina Tradicional.

Las investigaciones en el campo de la medicina tradicional deben ubicarse dentro del marco de los programas nacionales de prevención y lucha contra el SIDA, con el fin de fortalecer las actividades e instituciones ya establecidas.

El Programa Mundial de la OMS sobre el SIDA, en colaboración con el Programa de Medicina Tradicional, debe establecer un mecanismo para definir prioridades, preparar protocolos y respaldar las investigaciones pertinentes de acuerdo con las estrategias aprobadas por el Programa.

Es necesario que los programas nacionales de lucha contra el SIDA colaboren con la OMS en la identificación de remedios tradicionales que merezcan evaluación científica.

La búsqueda actual de un remedio eficaz para el SIDA se reviste de urgencia en todas partes. En los países industrializados, esta búsqueda está subvencionada por el gobierno, o bien es parte integral de las investigaciones efectuadas por la industria farmacéutica. En los países en desarrollo, los remedios tradicionales se están investigando mediante ensayos clínicos en pacientes pero,

generalmente, sin los controles adecuados. Los integrantes de la reunión consultiva reconocieron que, en aquellos países donde los curanderos tradicionales usan sus remedios para tratar casos de SIDA, debe vigilarse cuidadosamente el efecto de sus intervenciones con el fin de detectar cualquier efecto secundario grave atribuible al tratamiento y asegurar que se identifiquen los tratamientos más promisorios para impulsar su investigación y desarrollo.

## REFERENCIAS

1. Chang RS, Yeung HW. Inhibition of growth of human immunodeficiency virus *in vitro* by crude extracts of Chinese medicinal herbs. *Antiviral Res.* 1988;9:163–176.
2. Ngan RS, et al. Isolation, purification and partial characterisation of an active anti-HIV compound from Chinese medicinal herb *Viola yedoensis*. *Antiviral Res.* 1989;10:107–116.
3. Ito M, et al. Inhibitory effect of glycyrrhizin on the *in vivo* infectivity and cytopathic activity of the human immunodeficiency virus [HIV (HTLV-III/LAV)]. *Antiviral Res.* 1987;7:127–137.
4. Nakashima H, et al. Sulfaction of polysaccharides generates potent and selective inhibitors of human immunodeficiency virus infection and replication *in vitro*. *Jap J Cancer Res.* 1987;78:1164–1168.
5. Ruprecht RM, et al. *In vitro* analysis of castanospermine: a candidate antiretroviral agent. *J AIDS.* 1989;2:149–157.
6. Farnsworth NR, et al. Medicinal plants in therapy. *Bull WHO.* 1985;63:965–981.

7. Leven M, et al. Antiviral activity of some *Amaryllidaceae* alkaloids. *Planta medica.* 1978;33:284–300.
8. Farnsworth NR, Morris RW. Higher plants—the sleeping giant of drug development. *Am J Pharm.* 1976;147:46–52.

## PARTICIPANTES

WW Anokbonggo, Departamento de Farmacología y Terapéutica, Escuela de Medicina Makerere, Kampala, Uganda.

RS Chang, Department of Medical Microbiology, University of California, Davis, CA, EUA.

N Farnsworth (Presidente), Program for Collaborative Research in Pharmaceutical Sciences, University of Illinois Medical Center, Chicago, IL, EUA.

JJ McGowan, Developmental Therapeutics Branch, National Institutes of Health, Bethesda, MD, EUA.

JD Msonthi (Correlator), Departamento de Química, Universidad de Malawi, Zomba, Malawi.

L Weibo (Relator), Centro Médico Muhimbili, Unidad de Investigaciones sobre Medicina Tradicional, Dar-es-Salaam, República Unida de Tanzania.

R Ruprecht, Harvard Medical School, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, EUA.

N Yamamoto, Departamento de Virología y Parasitología, Facultad de Medicina de Yamaguchi, Yamaguchi, Japón.

*Secretaría de la OMS:*

CO Akerele y Y Maruyama, Programa de Medicina Tradicional.

JF Dunne, Compuestos Farmacéuticos.

B Griffin, Programa Mundial de Investigaciones, Desarrollo y Formación de Investigadores sobre Reproducción Humana.

J Esparza, A Jurado, J Mann, S Osmanov, H Osore y H Tamashiro, Programa Global de la OMS sobre el SIDA.

# SUMMARY

## IN VITRO SCREENING OF TRADITIONAL MEDICINES FOR ANTI-HIV ACTIVITY: MEMORANDUM FROM A WHO MEETING

Many plant products are being used by patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in some countries without any scientific proof that they possess anti-HIV (human immunodeficiency virus) activity. Traditional healers are now offering their remedies for scientific evaluation, and a few studies provide information on the inhibitory activity against HIV of plants such as *Viola yedoensis*, *Arctium lappa*, *Epimedium grandiflorum*, *Glycyrrhiza uralensis* and *Castanospermum australe*.

Natural products can be selected for biological screening based on ethnomedical use, random collection or a chemotaxonomic approach (i.e., screening of species of the same botanical family for similar compounds), but the follow-up and selection of plants based on literature leads would seem to be the most cost-effective way of identifying plants with anti-HIV activity. No single *in vitro* screening methodology for anti-HIV activity is ideal and confirmatory assays in multiple systems are needed to examine completely the potential use of a compound.

To promote further research in traditional medicine and AIDS, appropriate institutions will be identified where the different activities for the scientific evaluation of plants and their extracts for possible treatment of AIDS can be carried out.

### Curso de posgrado en salud pública: Universidad Veracruzana

El 20 de septiembre de 1991 el Departamento de Salud Pública de la Universidad Veracruzana dará inicio al curso de posgrado en salud pública correspondiente a la 11a generación. Los aspirantes deben poseer grado de licenciatura o equivalente en medicina, odontología, veterinaria, nutrición, enfermería, química clínica, biología, química farmacéutica biológica, psicología o educación física y un mínimo de dos años de experiencia profesional. Los aspirantes seleccionados serán considerados como alumnos de tiempo completo hasta la conclusión del curso el 14 de noviembre de 1992. La inscripción semestral es de \$US 1 250 para alumnos extranjeros y de \$Mex 1 575 000 para los nacionales. *Información:* Departamento de Salud Pública; Ernesto Ortiz Medina No. 3 (casi Esq. Av. Xalapa); Xalapa, Veracruz 91020, México; Apartado postal No. 57. Teléfonos: LADA 281 5-74-04 y 5-01-57; FAX: 4-59-46.