

## Trabajo de revisión

### Agentes antivirales: Mecanismo de acción

BALBINO ALARCÓN y LUIS CARRASCO

Departamento de Microbiología, Centro de Biología Molecular (CSIC-UAM).

Universidad Autónoma de Madrid.

Canto Blanco. Madrid 28.049. España.

*Recibido el 31 de enero de 1985*

#### INTRODUCCION

Después de haberse descubierto que los virus eran parásitos intracelulares estrictos y que utilizaban gran parte de los componentes y maquinaria biosintética celulares para su replicación, se pensó que sería muy difícil encontrar agentes que bloqueasen selectivamente el desarrollo viral sin presentar una toxicidad celular (Bauer, 1972). Esta creencia, que ha estado muy arraigada en el campo de la Virología hasta hace relativamente pocos años, unido al gran éxito obtenido en la vacunación frente a una serie de enfermedades causadas por virus, hicieron que el desarrollo de agentes antivirales estuviera poco favorecido.

Este panorama ha cambiado en los últimos años debido fundamentalmente a dos factores: por un lado existen determinadas enfermedades causadas por virus para las cuales no existe aún una vacunación efectiva, entre ellas el catarro común, la gripe, enfermedades causadas por herpesvirus, etcétera. Para todas estas enfermedades sería muy deseable el poder disponer de fármacos activos y que no presenten toxicidad. Por otro lado, lo que se ha dado en llamar la segunda generación de agentes antivirales, ha demostrado que pueden encontrarse compuestos altamente selectivos en la inhibición de la replicación viral y que apenas poseen efectos tóxicos sobre las células no infectadas. Estos hechos han alentado a muchos investigadores en la búsqueda y diseño de nuevas sustancias con actividad antiviral. Los fines de este esfuerzo son no sólo disponer de fármacos activos contra las enfermedades virales, sino también el poner a disposición del virólogo nuevas "herramientas" con las cuales poder estudiar con mayor detalle los distintos pasos de la replicación viral. En la figura 1 se muestran los distintos pasos en que idealmente puede dividirse un ciclo lítico de infección viral y el paso sobre el que actúan algunos de los agentes antivirales hoy conocidos.

En la presente revisión no vamos a analizar todos los agentes antivirales que se han descrito, sino que analizaremos, sobre todo, aquellos que presentan una selectividad en su acción y que en muchos casos ya se están utilizando como agentes terapéuticos en determinadas enfermedades humanas. Por último, se hace una breve mención a los interferones, cuyo mecanismo de acción ha sido revisado recientemente (López Saura, 1984).

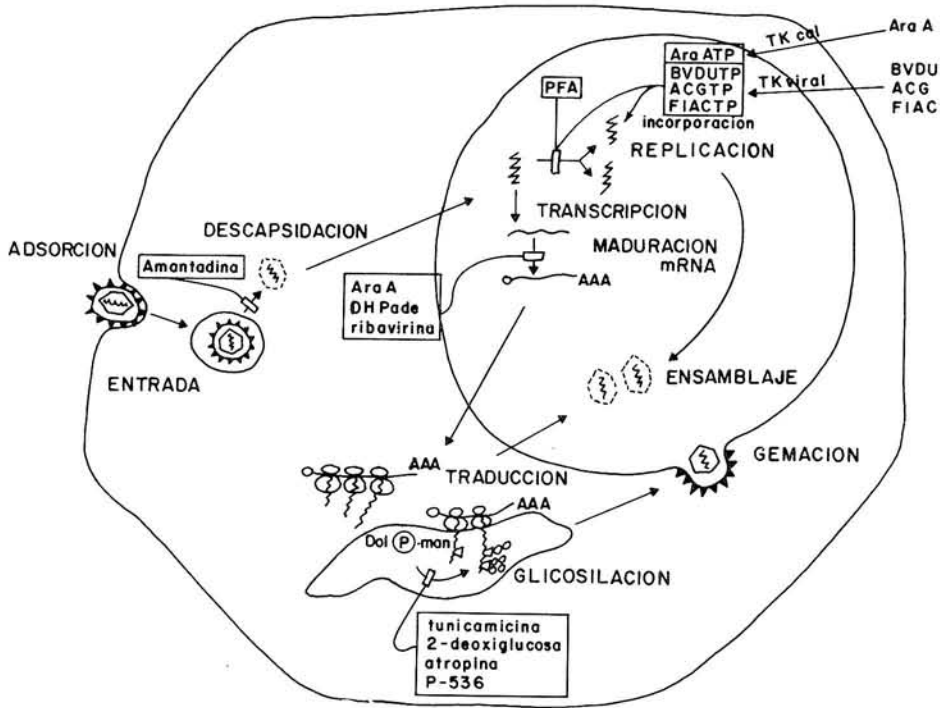


FIG. 1. El ciclo lítico de la infección viral.

## NUCLEOSIDOS

### Aciclovir y análogos

La 9 (2-hidroxietoximetil) guanina (aciclovir, acicloguanosina) figura 2 fue sintetizada en un programa de búsqueda de compuestos que sirvieran como sustratos para la adenosina deaminasa, resultando poseer una potente actividad antiviral (Elion *et al.*, 1977, Schaeffer *et al.*, 1978). En cultivos celulares inhibe fuertemente la replicación de *herpes simplex* 1 (HSV-1) con una  $ID_{50}$  menor de  $0,2 \mu M$ , y algo menos al *herpes simplex* tipo 2 (HSV-2), al virus de la varicela-Zoster (VZV) y al virus de Epstein-Barr (EBV), con  $ID_{50}$  que van de 2 a  $7 \mu M$  (Elion *et al.*, 1977; Schaeffer *et al.*, 1978; Crumpacker *et al.*, 1979; Wingard *et al.*, 1983). La acicloguanosina resulta 160 veces más potente que el ara-A y 10 veces más que la 5-iododeoxiuridina (Schaeffer *et al.*, 1978), sin embargo es muy específica, pues inhibe el crecimiento celular a concentraciones a partir de 100 o incluso de más de  $300 \mu M$ , según el tipo de célula, (Elion *et al.*, 1977). Tampoco afecta apenas el crecimiento y capacidad de respuesta de linfocitos *in vitro*. La razón de esta especificidad reside en que es fosforilada exclusivamente en células infectadas y no en las células no infectadas (Elion *et al.*, 1977). El aciclovir es reconocido como sustrato por la timidina quinasa de HSV-1 con una afinidad 30 veces superior que la timidina quinasa celular (Furman *et al.*, 1979; Fyfe *et al.*, 1978). Además, la síntesis de ADN celular en las células infectadas, está menos inhibida que la síntesis de ADN viral (Larsson y Oberg, 1981). Esto se debe a que la acicloguanosina trifosfato inhibe de 10 a 60 veces más fuertemente la ADN

polimerasa viral que la ADN polimerasa  $\alpha$  (Furman *et al.*, 1979; St. Clair *et al.*, 1980; Derse *et al.*, 1981). Al mismo tiempo, la acicloguanosina trifosfato es mejor sustrato para la ADN polimerasa viral que para las celulares, resultando en la incorporación del monofosfato en el ADN viral preferentemente y ocasionando la terminación temprana de la elongación del ADN al carecer la acicloguanosina de un grupo hidroxilo en 3' (Furman *et al.*, 1979; Furman *et al.*, 1980) (figura 3).

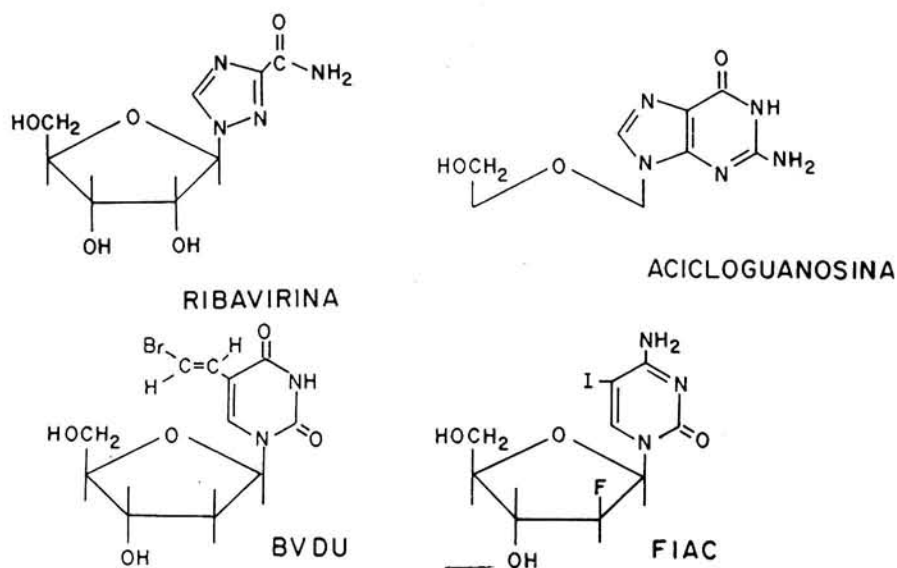


FIG. 2. Estructura química de agentes antivirales.

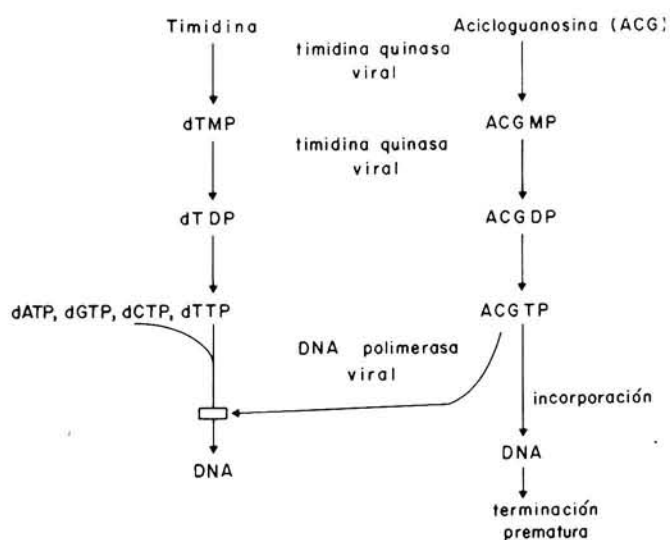


FIG. 3. Mecanismo de acción propuesto para la acicloguanosina.

El aciclovir, a concentraciones del 0,3 al 3%, resultó ser eficaz contra la queratitis herpética en conejos, siendo a la vez más activo y menos tóxico que el IDU, el ara A y la trifluorotimidina (Schaeffer *et al.*, 1978; Pavan-Langston *et al.*, 1978; Shiota *et al.*, 1979; Falcon y Jones, 1979).

Por vía sistémica es capaz de curar la queratitis herpética y evitar la muerte por encefalitis de animales de experimentación (Kaufman *et al.*, 1978; Bauer *et al.*, 1979; Park *et al.*, 1979). La droga está siendo admitida para el uso por vía tópica e intravenosa en pacientes con herpes genital y herpes cutáneo producidos, tanto por el tipo 1 como por el 2, así como en pacientes no inmunocompetentes. También es eficaz en el tratamiento de la queratitis herpética y de la varicela-Zoster (Jones *et al.*, 1979; De Clercq, 1982). Se han obtenido mutantes tanto de HSV-1 como de VZV resistentes a aciclovir, creciendo los virus en la presencia continuada de la droga (Field y Darby, 1980; Field, 1982).

Pueden surgir virus resistentes a aciclovir por mutación en el locus de la timidina quinasa o en el de la ADN polimerasa. Se han descrito mutantes resistentes con la actividad timidina quinasa alterada (Darby *et al.*, 1981) y también mutantes que carecen de la enzima (mutantes TK<sup>-</sup>) (Field *et al.*, 1979). Contrariamente a los primeros, los mutantes carentes de timidina quinasa son poco patogénicos y no dan lugar a latencia (Field *et al.*, 1979). Por otro lado, se dan mutantes resistentes a aciclovir con la ADN polimerasa alterada que resultan ser infecciosos (Parris y Harrington, 1982).

### Análogos de aciclovir

El descubrimiento del aciclovir empujó a muchos grupos a la síntesis de nuevos nucleósidos acíclicos de guanina. Uno de ellos, el 9-((1,3-dihidroxi-2-propoxi)metil) guanina (DHPG), también conocido como BIOLF-62 y como 2'-nor-2'-deoxi guanosina, ha mostrado tener una actividad 10 veces mayor que la acicloguanosina contra herpesvirus humanos como HSV-1 y 2, citomegalovirus y virus de Epstein-Barr (Smee *et al.*, 1983; Cheng *et al.*, 1983; Field *et al.*, 1983). Es también 230 veces más activo que el aciclovir contra el herpesvirus equino (Rollinson y White, 1983).

La razón de que presente mayor actividad que el aciclovir puede radicar en que es mejor sustrato para la timidina quinasa de HSV y para la GMP quinasa celular, sin serlo para la timidina quinasa celular (Smee *et al.*, 1983). El DHPG es activo contra algunos mutantes resistentes a aciclovir con la timidina quinasa o la ADN polimerasa alteradas (Cheng *et al.*, 1983). Lógicamente, sin embargo, es inactivo contra virus que son resistentes a aciclovir por carecer de actividad timidina quinasa (virus TK<sup>-</sup>) (Smith *et al.*, 1982).

Otro análogo es la 9-(3,4-dihidroxi)butil) guanina (DHBG), que fue descrita por Keller y colaboradores (1981). Es activo contra HSV-1 y HSV-2, con unas ID<sub>50</sub> que oscilan entre 2 y 14 μM. Es sustrato de la timidina quinasa viral, los mutantes TK<sup>-</sup> son resistentes a la droga (Larsson *et al.*, 1983).

En animales, es eficaz contra la queratitis herpética en conejos, pero no contra las infecciones cutáneas en cobaya ni contra infecciones por HSV-2 en ratón (Larsson *et al.*, 1983).

### Bromovinil deoxiuridina

La (E)-5-bromovinil-2'-deoxiuridina (BVDU) fue descrita por De Clercq y colaboradores (1979), como un inhibidor potente y selectivo de la replicación de herpesvirus. Su espectro

de actividad se reduce a esta familia de virus. Inhibe la replicación de HSV-1, VZV y virus de la pseudorrabia y del herpesvirus bovino a concentraciones entre 0,001 y 0,01  $\mu\text{g/ml}$ . El virus de Epstein-Barr y el herpesvirus Saimiri son también susceptibles, aunque menos que los anteriores. Un hecho destacable es que resulta unas cien veces menos activo contra HSV-2 que contra HSV-1, a pesar del parecido entre estos virus. El BVDU es sólo ligeramente activo contra el Citomegalovirus (Crumpacker *et al.*, 1979) y es inactivo contra el virus de la vacuna, los adenovirus y los virus ARN como el VSV.

El BVDU afecta a la síntesis de ADN celular a concentraciones de 3 000 a 10 000 veces mayores que las requeridas para la inhibición de la síntesis de ADN viral (Larsson y Öberg, 1981). Esta gran selectividad se debe a que el BVDU, al igual que el aciclovir, es fosforilado específicamente por la timidina quinasa viral, siendo un mal sustrato para la enzima celular (Descamps y De Clercq, 1981; Fyfe, 1982). El BVDU monofosfato es fosforilado de nuevo a difosfato por la timidina quinasa viral (Descamps y De Clercq, 1981; Fyfe, 1982). El paso a trifosfato posiblemente es realizado por alguna enzima celular.

La razón de que el BVDU sea mucho menos activo contra HSV-2 que contra HSV-1, puede residir en que la timidina quinasa de HSV-2 es incapaz de fosforilar el BVDUMP a difosfato (Descamps y De Clercq, 1981), debiendo ser fosforilado por quinazas celulares que actuarían con menos eficacia.

Más recientemente se ha descrito que HSV-1 induce una deoxirribopirimidina trifosfatasa que es nuclear, mientras que HSV-2 induce una enzima homóloga, pero localizada exclusivamente en el citoplasma, existiendo una correlación entre el nivel de la enzima en el núcleo y la sensibilidad al BVDU (Wohlrab *et al.*, 1983). La forma activa de la droga en el interior de la célula es como trifosfato. El BVDUTP inhibe específicamente la polimerización del ADN viral. Inhibe en una extensión mucho mayor a la ADN polimerasa de HSV-1 que a las ADN polimerasas celulares  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  (Allaudeen *et al.*, 1981; Allaudeen *et al.*, 1982). El BVDU se incorpora en ADN a partir de la forma trifosfatada. A concentraciones bajas (0,1-0,5  $\mu\text{M}$ ) se incorpora preferentemente en el ADN viral (Mancini *et al.*, 1983). Sin embargo, a concentraciones más altas, se incorpora también en el ADN celular, aunque siempre en células infectadas (Allaudeen *et al.*, 1982). La incorporación de BVDU en el ADN, por un lado lo hace más inestable (Mancini *et al.*, 1983) y por otro evita que pueda ser transcrito (Sagi *et al.*, 1982). Existe una correlación entre la cantidad de incorporación de BVDU en el ADN viral y la reducción en la formación de viriones infectivos (Mancini *et al.*, 1983).

El BVDU es eficaz en el tratamiento de infecciones por HSV-1 en varios modelos experimentales en animales: infecciones cutáneas y orofaciales, queratitis y encefalitis. En el hombre se usa con éxito al 0,1% en el tratamiento de la queratitis herpética (Maudgal *et al.*, 1980) y en el tratamiento de casos graves de infecciones localizadas o diseminadas de HSV-1 y VZV en pacientes no inmunocompetentes, utilizándose por vía oral a razón de 5-15 mg/kg . día (De Clercq, 1982).

### FIAC (2'-fluoro-5-iodo-arabinocitosina) (figura 2)

Es muy activo; su  $\text{ID}_{50}$  para HSV-1, HSV-2 y VZV oscila alrededor de 0,01  $\mu\text{M}$  (Watanabe *et al.*, 1979; López *et al.*, 1980). Como el aciclovir y BVDU, el FIAC es fosforilado específicamente por la timidina quinasa viral (López *et al.*, 1980). Una vez que es convertido a trifosfato, puede inhibir la ADN polimerasa viral e incorporarse en ADN de forma análoga al BVDU (Allaudeen *et al.*, 1982). El FIAC puede ser metabolizado dentro de la célula y dar lugar



El PFA es activo contra los herpesvirus, incluyendo HSV-1 y 2, CMV, EBV, virus de la pseudorrabia, virus de la rinotraqueitis infecciosa y herpesvirus de la enfermedad de Marek. También inhibe la replicación de Visna y de algunos retrovirus. Es totalmente inactivo contra la mayoría de virus ADN y ARN (Helgstrand *et al.*, 1978; Helgstrand, 1980). El PFA inhibe las ADN polimerasas de herpesvirus, del virus de la hepatitis B y las transcriptasas en reverso del AMV, RMLV con  $ID_{50}$  de  $0,4 \mu M$  para HSV-1 y de  $20,7$  y  $0,7 \mu M$  para hepatitis B, AMV y RMLV respectivamente (Helgstrand *et al.*, 1980; Sundquist y Öberg, 1979; Eriksson *et al.*, 1982). El PFA inhibe la ADN polimerasa celular con una  $ID_{50}$  de  $50 \mu M$  (Helgstrand *et al.*, 1978).

En cuanto al mecanismo de inhibición de la ADN polimerasa de herpesvirus, produce una inhibición no competitiva respecto a los deoxinucleósidos trifosfato y respecto al molde ADN (Eriksson *et al.*, 1980).

El PFA es eficaz contra HSV-1 en aplicación tópica e intraperitoneal, reduciendo la duración e intensidad de las lesiones cutáneas producidas por el virus en cobayas (Alenius *et al.*, 1978; Alenius y Öberg, 1978). También es válido en el tratamiento de la queratitis herpética en conejos (Alenius *et al.*, 1980) y de las infecciones genitales por HSV-2 en conejos (Alenius y Nordlinder, 1979).

Se han descrito mutantes de HSV-1 en el locus de la ADN polimerasa que son resistentes al PFA (Hones y Watson, 1977; Hones *et al.*, 1984).

## AMANTADINA

La amantadina (1-adamantanamina) en cultivos celulares inhibe la replicación de varias cepas del virus de la influenza tipo A y C, del virus Sendai, el virus de la pseudorrabia, el virus de la rubeola y de los arenavirus (Davies *et al.*, 1964; Neumayer *et al.*, 1965; Hoffman *et al.*, 1965; Schild y Sutton, 1965; Oxford y Schild, 1967; Pfau *et al.*, 1972). Sin embargo, no inhibe la replicación del virus de la influenza tipo B, del virus de la parainfluenza y del virus de la enfermedad de Newcastle. Hay una gran diferencia entre las susceptibilidades de las distintas cepas del virus de la influenza tipo A, siendo, por ejemplo, el virus A/WSN/33 (HON1) 100 veces menos sensible que el virus A/Hong Kong/68 (H3N2) (con  $ID_{50}$  de  $0,2 \mu g/ml$  y  $25 \mu g/ml$ , respectivamente) (Oxford, 1977).

En cuanto al mecanismo de acción, se sabe desde hace tiempo que actúa inhibiendo un paso temprano de la replicación viral (Hoffman *et al.*, 1965). Más tarde se encontró que la amantadina inhibe la descapsidación del virus de la peste aviar y de la influenza (Kato y Eggers, 1969; Dourmashkin y Tyrrell, 1974). Oxford y Patterson (1980), utilizando técnicas de microscopía electrónica, hallaron que la amantadina actúa en algún paso situado entre la descapsidación y el inicio de la transcripción. El virus de la influenza puede entrar por pinocitosis y fusión posterior de la envuelta viral con la membrana del endosoma o del lisosoma secundario, en un proceso dependiente de un pH bajo. La amantadina y otras aminos pueden ser lisosomotrópicas y acumularse en los lisosomas, ocasionando una subida del pH de ellos (Miller y Lenard, 1981). La amantadina incrementa el pH de los lisosomas de los macrófagos desde  $4,5$  a  $5,5$  (Okhuma y Poole, 1978). Sin embargo, hay argumentos en contra de esta teoría, como el hecho de que la resistencia a amantadina está controlada por el gen 7 del virus, que codifica para la proteína M o proteína de la matriz, y no por el gen 4, que codifica para la hemaglutinina que es la proteína que interviene en la entrada (Lubeck *et al.*, 1978). También está el hecho de que el virus de la influenza tipo B es resistente a la amantadina.



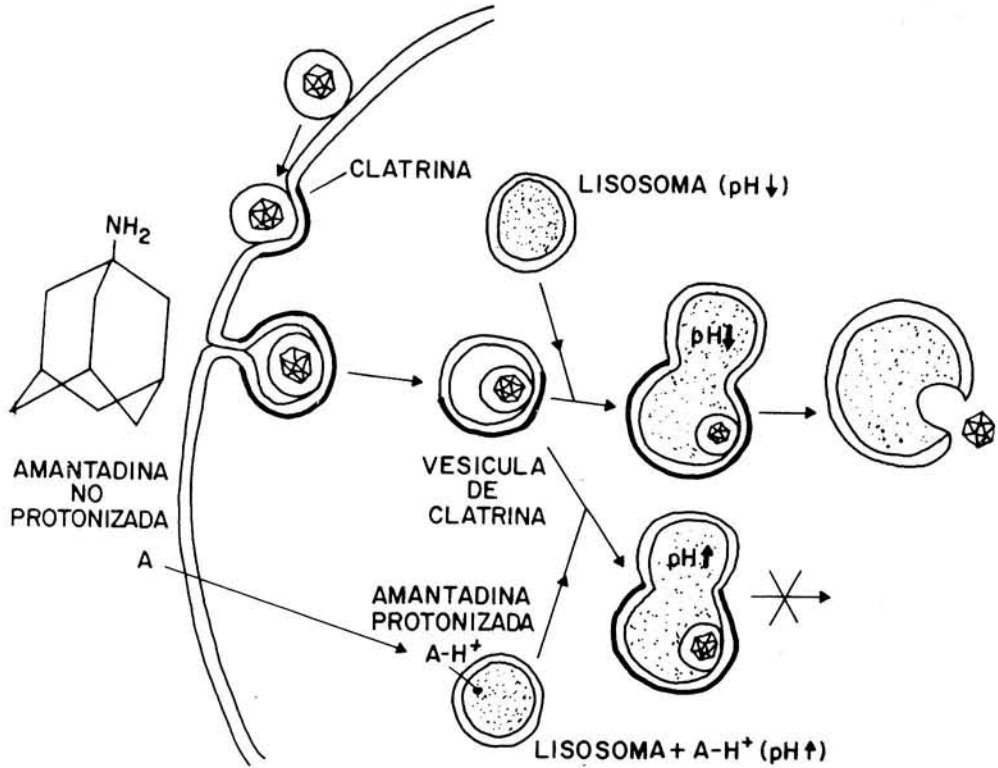


FIG. 5. Acción de la amantadina.

Se ha demostrado que la amantadina es eficaz en la prevención y en la aminoración de los síntomas de las infecciones por influenza, si bien se debe usar como profiláctico o en estados muy tempranos de la infección. La administración de amantadina a ratones poco después de ser infectados con influenza A, resultó en una menor replicación del virus en los pulmones, un mejoramiento de la neumonía y un incremento de la supervivencia de los animales (Davis *et al.*, 1964; Grunert *et al.*, 1965). Se han hecho muchos ensayos con la droga en el hombre. La profilaxis con 100 mg de amantadina, dos veces al día, redujo la infección en un 50% y los síntomas en un 60% (Cough y Jackson, 1976; Oxford y Galbraight, 1980). Hay cada vez más opiniones a favor de la utilización de la amantadina en clínica para el tratamiento de las infecciones por influenza, que resultaría de una efectividad mayor y una inocuidad semejante a la utilización, por ejemplo, de aspirina (Younkin *et al.*, 1983).

La rimantadina ( $\alpha$ -metil-1-admantan metilamina) da mejores resultados que la amantadina, habiéndose utilizado con éxito en epidemias de influenza, administrándola oralmente o por aerosol a razón de 150 mg/día (Hayden *et al.*, 1982).

## 2-DEOXI-D-GLUCOSA

La 2-deoxiglucosa, como la tunicamicina, glucosamina, la 2-fluorodeoxiglucosa y la bencilhidrazona, inhibe la glicosilación de proteínas. La inhibición de la glicosilación de las proteínas



virales resulta en una producción defectiva de viriones (Klenk y Schwarz, 1982; Svennerholm *et al.*, 1982), afectando de un modo distinto a cada tipo de virus. Puede ocurrir que si las proteínas no son glicosiladas sean degradadas por proteasas intracelulares, como ocurre con la proteína de la envoltura del virus de la peste aviaria, no llegando a salir el virus de la célula (Schwarz *et al.*, 1976). Por otro lado, la inhibición de la glicosilación de la proteína G del virus de la estomatitis vesicular evita que sea transportada a la membrana, no liberándose el virus de la célula (Gibson *et al.*, 1978). Los inhibidores de la glicosilación no impiden la formación y la salida de viriones de HSV-1, pero estos resultan ser defectivos y no son capaces de penetrar en las células (Svennerholm *et al.*, 1982).

Algunos metabolitos de la 2-deoxiglucosa, la UDP-deoxiglucosa, la GDP-deoxiglucosa y el deoxiglucosilfosforildolicol, son los verdaderos inhibidores de la glicosilación (Datema *et al.*, 1981; Schwarz *et al.*, 1978). La UDP-deoxiglucosa inhibe la formación de glucosilfosforildolicol. La GDP-deoxiglucosa inhibe la formación de dolicol monosacárido porque atrapa fosforildolicol como deoxiglucosilfosforildolicol y también interfiere con el ensamblaje de dolicololigosacáridos, porque se incorpora en el lugar de la manosa. El deoxiglucosilfosforildolicol inhibe la formación de dolicololigosacáridos remplazando a la glucosa. A concentraciones más bajas puede incorporarse en glicoproteínas (Kaluzá *et al.*, 1973).

La 2-deoxiglucosa es efectiva en la prevención y reducción de la severidad de la queratitis herpética en conejos (Ray *et al.*, 1974). También se ha demostrado su eficacia en el tratamiento del herpes genital en humanos con un 90% de curaciones (Blough y Giuntoli, 1979).

## LOS INTERFERONES

Los interferones son proteínas que sintetizan las células en respuesta a toda una serie de estímulos. La interacción de un determinado tipo de interferón con la célula apropiada induce un conjunto de efectos, siendo la acción antiviral y la antiproliferativa las que más se han estudiado. El interferón ha demostrado su eficacia frente a un gran número de enfermedades neoplásicas y esto no se discutirá en el presente artículo. En cuanto a la acción antiviral de interferón, se sabe que una vez que este interacciona con el receptor apropiado, induce el llamado estado antiviral, de manera que ahora el desarrollo de una gran variedad de virus está inhibido en esas células (Carrasco y Vázquez, 1983). La base molecular del estado antiviral permanece aún inexplicada. Aunque se ha invocado que la inhibición de la síntesis de proteínas virales se haría mediante dos sistemas: el sistema del 2'-5'(A) o la vía de la proteína quinasa que fosforilaría a algún factor de iniciación, aún no han podido probarse estos mecanismos en ningún sistema utilizando células en cultivo (Muñoz y Carrasco, 1983, 1984).

Los resultados del uso clínico del interferón como agente antiviral indican que tiene un claro efecto curativo frente a las verrugas de la piel, el *Condylomata accuminata* y la papilomatosis de la laringe. También pudiera tener un efecto contra la hepatitis y el catarro común (De Mayer y Schellekens, 1983). En otros casos, como en algunas enfermedades causadas por herpes virus, el interferón puede resultar eficaz en combinación con otros agentes antivirales (Eppstein y Marsh, 1984). Esta es una de las tendencias de más interés hoy en día en el campo de los agentes antivirales, es decir, buscar sinergismos entre el interferón humano, a dosis que resulten muy poco tóxicas, y otros agentes cuya eficacia cuando se administran por sí solos no sea muy alta.

## OTROS AGENTES ANTIVIRALES

Además de los agentes antivirales hasta ahora descritos, en nuestro laboratorio se han desarrollado y se están estudiando tipos nuevos de antivirales. Así, hace años que descubrimos cómo determinados compuestos que no penetran en células no infectadas, lo hacen con relativa facilidad en células infectadas por una amplia gama de virus animales (Carrasco y Vázquez, 1983). De esta manera se consigue una selectividad en su acción, presentando alguno de ellos un índice antiviral relativamente bueno en células en cultivo (Lacal y Carrasco, 1983). Estos compuestos aún no se han ensayado en sistemas usando animales infectados por virus.

Recientemente, hemos encontrado varios compuestos con una buena actividad antiherpética y una baja toxicidad sobre las células no infectadas entre un gran conjunto de sustancias naturales y también de síntesis (Alarcón y col., 1984a). Una propiedad interesante de estos compuestos es que tienen un espectro antiviral amplio, afectando a familias muy distintas de virus. Hemos empezado a estudiar su modo de acción (Alarcón y col., 1984b; Alarcón y col., 1984c) y el progreso en este campo sin duda proveerá de unas buenas herramientas para la comprensión de la biología molecular de los virus a los que afecta. Es necesario todavía probar la capacidad de los compuestos para prevenir o curar infecciones en animales de experimentación y conocer acerca de su posible uso clínico.

## CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

Aunque aún no ha encontrado la panacea dentro de los agentes antivirales, parece claro que los compuestos descubiertos en los últimos años, la segunda generación de antivirales, son mucho menos tóxicos y de una alta actividad antiviral. Esto ha roto con la creencia generalizada de que los virus y las infecciones que producen no son atacables selectivamente. Está claro que cuanto mejor se conozca la biología molecular de un virus y los sucesos que son propios de la infección viral, existen más posibilidades de encontrar inhibidores específicos para cada una de las etapas replicativas.

Hemos de recordar, que en este momento la mayoría de los agentes antiherpéticos son análogos de nucleósidos y basan su acción en el reconocimiento selectivo por la timidina quinasa codificada por el virus. También sería muy deseable poseer en un futuro no solo mejores compuestos antiherpéticos, sino también agentes antivirales que sean efectivos contra la gripe, el catarro y la hepatitis, ya que por el momento la terapia de estas enfermedades se encuentra en sus albores. No sólo el descubrimiento de nuevos compuestos efectivos contra los virus, sino también el mejor conocimiento del modo de acción de los ya existentes puede llevarnos a descubrir sinergismos entre ellos y poder llegar a utilizar combinaciones de compuestos altamente selectivos, que impidan además, en lo posible, la aparición de mutantes resistentes, y que por otra parte no sean tóxicos. Esta meta está ya muy cerca de alcanzarse dentro del campo de los compuestos antivirales.

## AGRADECIMIENTOS

Queremos mostrar nuestro agradecimiento al Plan Concertado de Investigación 41/82, Anti-bióticos S. A., por su ayuda económica. B. A. es becario del CSIC.

## REFERENCIAS

- ALARCON, B.; J. C. LACAL; J. M. FERNANDEZ-SOUSA y L. CARRASCO (1984a). *Screening for new compounds with antiherpes activity*. Antiviral Res. **4**: 231-243.
- ALARCON, B.; H. BUGANY y L. CARRASCO (1984b). *pppA2' p5'A Blocks vesicular stomatitis virus replication in intact cells*. J. Virol. **52**: 183-187.
- ALARCON, B.; M. E. GONZALEZ y L. CARRASCO (1984c). *Antiherpes action of atropine*. Antimicrob. Agents Chemoth. **26**: 702-706.
- ALENIUS, S.; Z. DINTER y B. OBERG (1978). *Therapeutic effect of trisodium phosphonoformate on cutaneous herpesvirus infection in quinea pigs*. Antimicrob. Agents. Chemoth. **14**: 408-413.
- ALENIUS, S.; U. LAURENT y B. OBERG (1980). *Effect of trisodium phosphonoformate and idoxuridine on experimental herpes simplex keratitis in immunized and non-immunized rabbits*. Acta ophthalmologica **58**: 167-173.
- ALENIUS, S. y H. NORDLINDER (1979). *Effect of trisodium phosphonoformate in genital infections of female quinea pigs with herpes simplex virus type 2*. Arch. Virol. **60**: 197-206.
- ALENIUS, S. y B. OBERG (1978). *Comparison of the therapeutic effects of five antiviral agents on cutaneous herpesvirus infection in quinea pigs*. Arch. Virol. **58**: 277-288.
- ALLAUDEEN, H. S.; J. DESCAMPS; R. K. SEHGAL y J. J. FOX (1982). *Selective inhibition of DNA replication in herpes simplex virus infected cells by 1-(2'-deoxy-2'-glucosyl- $\beta$ -D-arabinofuranosyl)-5-iodocytosine*. J. Biol. Chem. **257**: 11879-11882.
- ALLAUDEEN, H. S.; J. W. KORARICH, J. R. BERTINO y E. DE CLERCQ (1981). *On the mechanism of selective inhibition of herpesvirus replication by (E)-5-(2-bromovinyl)-2'-deoxyuridine*. Proc. Natl. Acad. Sci. **78**: 2698-2702.
- ALLEN, L. B. (1980). *Review of in vivo efficacy of ribavirin*. En "Ribavirin: A Broad Spectrum Antiviral Agent" (Smith, R. A. y Kirkpatrick, W. eds.) pp. 43-48, Academic Press, New York.
- BAUER, D. J. (1972). *Introduction to antiviral chemotherapy*. En "Chemotherapy of virus diseases". Vol. **1**: 1-33 (Bauer D. J. ed.) Pergamon Press, Oxford.
- BAUER, D. J.; P. COLLINS; W. E. JR. TKUCKER y A. W. MACKLIN (1979). *Treatment of experimental herpes simplex with acycloguanosine*. Br. J. Ophthalmol. **63**: 429-435.
- BLOUGH, H. A. y R. L. GIUNTOLI (1979). *Successful treatment of human genital herpes infections with 2-deoxy-D-glucose*. J. Am. Med. Assoc. **241**: 2798-2801.
- CARRASCO, L. y D. VAZQUEZ (1983). *Viral translation inhibitors*. En "Antibiotics". Vol. **VI**: 279-295 (F. Hahn, ed.) Springer-Verlag, Heidelberg.
- CHENG, Y. C.; E. S. HUANG; J. C. LIN; E. C. MAR; J. S. PAGANO; G. E. DUTSCHMAN y S. P. GRILL (1983). *Unique Spectrum of activity of 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxy) methyl guanine against herpesvirus in vitro and its mode of action against herpes simplex virus type 1*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. **80**: 2767-2770.
- CHOU, T. C.; A. FEINBERG; A. J. GRANT; P. VIDAL; U. REICHMAN; K. A. MATANABE; J. J. FOX y F. S. PHILIPS (1981). *Pharmacological disposition and metabolic fate of 2'-fluoro-5-iodo-1- $\beta$ -D-arabinoguanosylcytosine in mice and rat*. Cancer Res. **41**: 3336.
- CRUMPACKER, C. S.; L. E. SCHNIPPER; J. A. ZAIA y M. J. LEVIN (1979). *Growth inhibition by acycloquanosine of herpes viruses isolated from human infections*. Antimicrob. Agents Chemother. **15**: 642-645.

- DARBY, G.; H. J. FIELD y S. A. SALISBURY (1981). *Altered substrate specificity of herpes simplex virus thymidine kinase confers acyclovir resistance*. Nature **289**: 81-83.
- DATEMA, R.; R. PONT LEZICA; P. W. ROBBINS y R. T. SCHWARZ (1981). *Deoxyglucose inhibition of protein glycosylation: effects of nucleotide deoxy sugars on the formation of glucosylated lipid intermediates*. Arch. Biochem. Biophys. **206**: 65-71.
- DAVIES, W. L.; R. R. GRUNERT; R. F. HAFF; J. W. MCGAHERN; E. M. NEUMAYER; M. PAULSHOCK; J. C. WATTS; T. R. WOOD; E. C. HERRMANN y C. E. HOFFMAN (1964). *Antiviral activity of 1-adamantanamine (amantadine)*. Science **144**: 862-863.
- DE CLERQ, E. (1982). *Specific targets for antiviral drugs*. Biochem. J. **205**: 1-13.
- DE CLERQ, E.; J. DESCAMPS; P. DE SOMER; P. J. BARR; A. S. JONES y R. T. WALKER (1979). *(E)-5-(2-bromovinyl)-2'-deoxyuridine. A potent and selective anti-herpes agent*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. **76**: 2947-2951.
- DE MAYER, E. y H. SCHELLEKENS (editores) (1983). *The biology of the interferon system*. Elsevier Sci. Pub., Amsterdam.
- DERSE, D., Y. C. CHENG; P. A. FURMAN; M. H. ST. CLAIR y G. B. ELION (1981). *Inhibition of purified human and herpes simplex virus-induced DNA polymerases by 9-(2-hydroxyethoxymethyl) guanine triphosphate*.
- DESCAMPS, J. y E. DE CLERQ (1981). *Specific phosphorylation of E-5-(2-iodovinyl)-2'-deoxyuridine by herpes simplex virus-infected cells*. J. Biol. Chem. **256**: 5973-5976.
- DOURMASHKIN, R. R. y D. A. J. TYRRELL (1974). *Electron microscopic observations on the entry of influenza virus into susceptible cells*. J. Gen. Virol. **24**: 129-141.
- ELION, G. B.; P. A. FURMAN; J. A. FYFE; P. DE MIRANDA; J. BEAUCHAMP y H. J. SCHAEFFER (1977). *Selectivity of action of an antiherpetic agent, 9-(2-hydroxyethoxymethyl) guanine*. Proc. Natl. Acad. Sci.
- EPPSTEIN, D. A. y Y. V. MARSH (1984). *Potent synergistic inhibition of herpes simplex virus-2 by 9-(1,3-dihydroxy-2'-propoxy) methyl) guanine in combination with recombinant interferons*. Biochem. Biophys. Res. Commun. **120**: 66-73.
- ERIKSSON, B. y B. ÖBERG (1977). *Inhibition of influenza virus ribonucleic acid polymerase by ribavirin triphosphate*. Antimicrob. Agents. Chemother. **11**: 946-951.
- ERIKSSON, B.; A. LARSSON; E. HELGSTRAND; N. G. JOHANSSON y B. ÖBERG (1980). *Pirophosphate analogues as inhibitors of herpes simplex virus type 1 NDA polymerase*. Biochim. Biophys. Acta **607**: 53-64.
- ERIKSSON, B.; G. STENNING y B. ÖBERG (1982). *Inhibition of reverse transcriptase activity of avian myeloblastosis virus by pirophosphate analogues*. Antiviral Res. **2**: 81-95.
- FIELD, H. J. (1982). *Development of clinical resistance to acyclovir in herpes simplex virus-infected mice receiving oral therapy*. Antimicrob. Agents Chemother. **21**: 744-752.
- FIELD, H. J. y G. DARBY (1980). *Pathogenicity in mice of strains of herpes simplex virus which are resistant to acyclovir in vitro and in vivo*. Antimicrob. Agents Chemother. **17**: 209-216.
- FIELD, H. J.; G. K. DARBY y P. WILDY (1979). *Pathogenicity for mice of acycloguanosine-resistant mutants of herpes simplex virus*. 19th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Abstract **257**.
- FIELD, A. K.; M. E. DAVIES; C. DESWITT; H. C. PERRY; R. LION; J. GERMERSHAUSEN; J. D. KARKAR; W. T. ASHTON; D. B. R. JOHNSTON y R. L. TOLMAN (1983). *9-(2-hydroxy-1-(hidroxymethyl) ethoxy) methyl) guanine: A selective inhibitor of herpes group virus replication*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. **80**: 4139-4143.

- FURMAN, P. A.; P. V. MC GUIRT; P. M. KELLER; J. A. FYFE y G. B. ELION (1980). *Inhibition by acyclovir of cell growth and DNA synthesis of cells biochemically transformed with herpesvirus genetic information*. *Virology* **102**: 420-430.
- FURMAN, P. A.; M. H. ST. CLAIR; J. A. FYFE; J. L. RIDE CUT; P. M. KELLER y G. B. ELION (1979). *Inhibition of herpes simplex virus-induced DNA polymerase activity and viral DNA replication by 9-(2-hidroxyethoxymethyl) guanine and its triphosphate*. *J. Virol.* **32**: 72-77.
- FYFE, J. A. (1982). *Differential phosphorylation of (E)-5-(2-bromovinyl)-2'-deoxyuridine monophosphate by thymidilate kinases from herpes simplex viruses types 1 and 2 varicella zoster virus*. *Mol. Pharmacol.* **21**: 432.
- FYFE, J. A.; P. M. KELLER; P. A. FURMAN; R. L. MILLER y G. B. ELION (1978). *Thymidine kinase from herpes simplex virus phosphorylates the new antiviral compound, 9-(2-hidroxyethoximethyl) guanine*. *J. Biol. Chem.* **253**: 8721-8727.
- GOSWAMI, B. B.; E. BOREK; O. K. SHARMA; J. FUJITAKI y R. A. SMITH (1979). *The Broad spectrum antiviral agent ribavirin inhibits capping of mRNA*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **89**: 830-836.
- GRUNERT, R. R.; J. W. MC GAHEN y DAVIES (1965). *The in vitro activity of 1-adamantanamine (amantadine)*. *Prophylactic and therapeutic value against influenza viruses*. *Virology* **26**: 262-269.
- HAYDEN, F. G.; D. M. ZYLIDNIKOV; V. I. ILJENKO y Y. V. PADOLKA (1982). *Comparative therapeutic effect of aerosolized and oral rimantadine HCl in experimental human influenza A virus infection*. *Antiviral Res.* **2**: 147-153.
- HELGSTRAND, E.; B. ERIKSSON; N. G. JOHNSON; B. LANNERÖ; A. LARSSON; A. MISIORNY; J. O. NOREN; B. SJÖBERG; K. STENDBERG; G. STENING; S. STRIDH; B. ÖBERG; S. ALENIUS y L. PHILIPSON (1978). *Trisodium phosphonoformate, a new antiviral compound*. *Science* **201**: 819-821.
- HELGSTRAND, E.; H. FLODGH; J. LERNESTEDT; J. LUNDSTROM y B. ÖBERG (1980). *Trisodium phosphonoformate: Antiviral activities, safety evaluation and preliminary clinical results*. En "Developments in antiviral therapy" (Collier, L. y Oxford, J. J., eds.) pp. 63-83, Academic Press.
- HELGSTRAND, E. y B. ÖBERG (1978). *Antiviral screening based on cell-free polymerase models and a new selective inhibitor*. *Curr. Chemother.* pp. 329-330.
- HOFFMAN, C. E.; E. M. NEUMAYER; R. F. HAFF y R. A. GOLDSBY (1965). *Mode of action of the antiviral activity of amantadine in tissue culture*. *J. Bacteriol.* **90**: 623-628.
- HONESS, R. W.; D. J. M. PURIFOY; D. YOUNG; R. GOPAL; N. CAMMACK y P. O'HARE (1984). *Single mutations at many sites within the DNA polymerase locus of herpes simplex viruses can confer hypersensitivity to aphidicolin and resistance to phosphonoacetic acid*. *J. Gen. Virol.* **65**: 1-17.
- HONESS, R. W. y D. H. WATSON (1977). *Herpes simplex virus resistance and sensitivity to phosphonoacetic acid*. *J. Virol.* **21**: 584-600.
- JONES, B. R.; D. J. CÖSTER; P. N. FISON; G. M. THOMPSON; L. M. COBO y M. G. FALCON (1979). *Efficacy of acycloguanosine (Wellcome 248U) against herpes simplex corneal ulcers*. *Lancet* **1**: 243-244.
- KALUZA, G.; M. F. G. SCHMIDT y C. SCHOLTISSEK (1973). *Effect of 2-deoxy-D-glucose on the multiplication of Semliki Forest virus and the reversal of the block by mannose*. *Virology* **54**: 179-189.



- KATO, N. y N. J. EGGERS (1969) *Inhibition of uncoating of fowl plague virus by 1-adamantanamine hydrochloride*. *Virology* **37**: 632-641.
- FAUFMAN, H. E.; E. D. VARNELL; T. M. CENTIGANTO y S. D. RHEINSTROM (1978) *Effect of 9-(2-hydroxyethylmethyl) guanine on herpesvirus induced keratitis and iritis in rabbits*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **14**: 842-845.
- KELLER, P. M.; J. A. FYFE; L. BEAUCHAMP; C. M. LUBBESS; P. A. FURMAN; H. J. SCHAEFFER y G. B. ELION (1981). *Enzymatic phosphorylation of acyclic nucleoside analogs and correlations with antiherpes activities*. *Biochem. Pharmacol.* **30**: 3071-3077.
- KLENK, H. D. y R. T. SCHWARZ (1982). *Viral glycoprotein metabolism as a target for antiviral substances*. *Antiviral Res.* **2**: 177-190.
- LACAL, J. C. y L. CARRASCO (1983). *Antiviral effects of hygromycin B, a translation inhibitor nonpermeant to uninfected cells*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **24**: 273-275.
- LARSSON, A.; S. ALENIUS; N. G. JOHANSSON y B. ÖBERG (1983). *Antiherpes activity and mechanism of action of 9-(4-hydroxybutyl) guanine*. *Antiviral Res.* **3**: 77-86.
- LARSSON, A. y B. ÖBERG (1981). *Selective inhibition of herpesvirus deoxyribonucleic acid synthesis by acycloguanosine, 2'-fluoro-5-iodo-aracytosine, and (E)-5-(2-bromovinyl)-2'-deoxyuridine*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **19**: 927-929.
- LOPEZ SAURA, P. (1984). *Mecanismo de acción antiviral del interferón*. *Interf. Biotecnol.* **1**: 1-15.
- LUBECK, M. D.; J. L. SCHULMAN y P. PALESE (1978). *Susceptibility of influenza A viruses to amantadine is influenced by the gene coding for M protein*. *J. Virol.* **28**: 710-716.
- MAUDGAL, P. C.; E. DE CLERCQ; J. DESCAMPS; L. MISSOTTEN; P. DE SOMER; R. BUSSON; H. VANDERHAEGHE; G. VERHELST; R. T. WALKER y A. S. JONES (1980). *(E)-5-(2-bromovinyl)-2'-deoxyuridine in the treatment of experimental herpes simplex keratitis*. *Ant. Agents Chemother.* **17**: 8-12.
- MILLER, D. K. y J. LENARD (1981). *Antihistaminics, local anesthetics, and other amines as antiviral agents*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **78**: 3605-3609.
- MUÑOZ, A. y L. CARRASCO (1983). *Effect of interferon treatment on blockade of protein synthesis induced by poliøvirus infection*. *Eur. J. Biochem.* **137**: 623-629.
- MUÑOZ, A. y L. CARRASCO (1984). *Action of human lymphoblastoid interferon on HeLa cells infected with RNA-containing animal viruses*. *J. Gen. Virol.* **65**: 377-390.
- NEUMAYER, E. M.; R. F. HAFF y C. E. HOFFMAN (1965). *Antiviral activity of amantadine hydrochloride in tissue culture and in ovo*. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **119**: 393-396.
- OHKUMA, S. y B. POOLE (1978). *Fluorescence probemeasurement of the intralysosomal pH in living cells and the perturbation of pH by various agents*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **75**: 3327-3331.
- OXFORD, J. S. (1977). *Specific inhibitors of influenza related to the molecular biology of virus replication*. En "Chemoprophylaxis and virus infections of the respiratory tract" (Oxford, J. J., ed.) Vol. I: 140-187, CRC Press, Cleveland, Ohio.
- OXFORD, J. S. y A. GALBRAIGHT (1980). *Antiviral activity of amantadine: a review of laboratory and clinical data*. *Pharmacology and Therapeutics* **11**: 181.
- OXFORD, J. S. y S. PATTERSON (1980). *Pulse labelling and electron microscope studies of the inhibition of influenza A viruses by amantadine*. En "Developments in antiviral therapy", pp. 119-131. Academic Press, New York.
- OXFORD, J. S. y G. C. SCHILD (1967). *The evaluation of antiviral compounds for rubella virus using organ cultures*. *Arch. Ges. Virusforsch.* **22**: 349-356.

- PARK, N. H.; D. PAVAN-LANGSTON; S. L. MCLEAN y J. LASS (1979). *Therapy of experimental herpes simplex encephalitis with acyclovir in mice*. Antimicrob. Agents Chemother. **15**: 775-779.
- PARRIS, D. S. y J. E. HARRINGTON (1982). *Herpes simplex virus variants resistant to high concentrations of acyclovir exist in clinical isolates*. Antimicrob. Agents Chemother. **22**: 71-77.
- PFAU, C. V.; R. S. TROWBRIDGE; R. M. WELSH; L. D. STANECK y C. M. O'CONNELL (1972). *Arenaviruses: inhibition by amantadine hydrochloride*. J. Gen. Virol. **14**: 209-211.
- RAY, E. K.; D. B. LEVITAN; B. L. HALPEMM y H. A. BLOUGH (1974). *A new approach to viral chemotherapy. Inhibitors of glycoprotein synthesis*. Lancet **2**: 680-683.
- ROLLINSON, E. A. y G. WHITE (1983). *Relative activities of acyclovir and BW 759 against Aujeszky's disease and equine rhinopneumonitis viruses*. Antimicrob. Agents Chemother. **24**: 221-226.
- SAGI, J.; A. CZUPPON; M. KAJTAR; A. SZABOLCS; A. SZEMZÖ, y L. ÖBERG (1982). *Modified polynucleotides. VI. Properties of a Synthetic DNA containing the anti-herpes agent (E)-5-(2-bromovinyl)-2'-deoxyuridine*. Nucleic. Acids Res. **10**: 6051-6066.
- SCHAEFFER, H. J.; L. BEAUCHAMP; P. DE MIRANDA; G. B. ELION; D. J. BAUER y P. COLLINS (1978). *9-(2-hydroxyethoxymethyl) guanine activity against viruses of the herpes group*. Nature **272**: 583-585.
- SCHILD, G. C. y R. N. SUTTON (1965). *Inhibition of influenza viruses in vitro and in vivo by 1-adamantanamine hydrochloride*. Br. J. Ep. Pathol. **46**: 263-273.
- SCHINAZI, R. F.; J. PETERS; M. K. SOKOL y A. J. NAHMIAS (1983). *Therapeutic activities of 1-(2'-fluoro-2'-deoxy-β-D-arabinoguanosyl)-5-iodocytosine and thymine alone and in combination with acyclovir and vidarabine in mice infected intracerebrally with herpes simplex virus*. Antimicrob. Agents Chemother. **24**: 95-103.
- SCHWARTZ, R. T.; J. M. ROHRSCHEIDER y M. F. G. SCHMIDT (1976). *Suppression of glycoprotein formation of Semliki Forest, influenza, and avian sarcoma virus by tunicamycin*. J. Virol. **19**: 782-791.
- SCHWARTZ, R. T.; M. F. G. SCHMIDT y L. LEHLE (1978). *In vitro glycosylation of Semliki Forest and influenza virus glycoproteins and its suppression by nucleotide 2-deoxy-sugar*. Eur. J. Biochem. **85**: 163-172.
- SIDWELL, R. W.; J. H. HUFFMAN; G. P. KHARE; L. B. ALLEN; J. T. WITKOWSKY y R. K. ROBINS (1972). *Broad spectrum antiviral activity of virazole: 1-β-D-ribofuranosyl 1,2,4-triazole-3-carboxamido*. Science **177**: 705-706.
- SMEE, D. F.; J. C. MARTIN; J. P. H. VERHEYDEN y T. R. MATHEWS (1983). *Anti-herpesvirus activity of the acyclic nucleoside 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl) guanine*. Antimicrob. Agents Chemother. **23**: 676-682.
- SMITH, K. O.; K. S. GALLOWAY; W. L. KENNEL; K. K. OGILVIE y B. K. RADATUS (1982). *A new nucleoside analogue, 9-(2-hydroxy-1-(hidroxymethyl) ethoxy) methyl guanine, highly active in vitro against herpes simplex virus types 1 and 2*. Antimicrob. Agents Chemother. **22**: 55-61.
- SMITH, R. A. y W. KIRKPATRICK (1980). *The pharmacology of ribavirin*. En "Developments in Antiviral Therapy", pp. 133-156.
- ST. CLAIR, M. H.; P. A. FURMAN; C. M. LUBBERS y G. B. ELION (1980). *Inhibition of cellular and virally induced deoxyribonucleic acid polymerases by the triphosphate of acyclovir*. Antimicrob. Agents Chemother. **18**: 741-745.



- STEPHEN, E. L.; D. E. JONES; C. J. PETERS; G. A. EDDY; P. S. LOIZEAUX y P. B. JAHRLING (1980). *Ribavirin treatment of toga-, arena-and bungavirus infections in subhuman primates and other laboratory animal species*. En "Ribavirin: a Broad Spectrum Antiviral Agent" (Smith, R. A. y Kirkpatrick, eds.), pp. 169-183. Academic Press, New York.
- STREETER, D. G.; J. T. WITKOWSKY; G. P. KHARE; R. W. SIDWELL; R. K. BONER; R. K. ROBINS y L. N. SIMON (1973). *Mechanism of action of 1-β-D ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide (virazole), a new broad-spectrum antiviral agent*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA **70**: 1174-1178.
- SUNDQUIST, B. y B. ÖBERG (1979). *Phosphonoformate inhibits reverse transcriptase*. J. Gen. Virol **45**: 273-281.
- SVENNERHOLM, B.; S. OLOFSSON; R. LUDEN; A. VAHLNE y S. LYCKE (1982). *Adsorption and penetration of enveloped herpes simplex virus particles modified by tunicamycin or 2-deoxy-D-glucose*. J. Gen. Virol. **63**: 343-349.
- WATANABE, K. A.; U. REICHMAN; K. HIROTA; C. LOPEZ y J. J. FOX (1979). *Synthesis and antiherpesvirus activity of some 2'-fluoro-2'-deoxyorabinofluranosyl pyrimidine nucleosides*. J. Med. Chem. **22**: 21-24.
- WINGARD, J. R.; A. D. HESS; R. K. STUART; R. SARAL y W. H. BURNS (1983). *Effect of several antiviral agents on human lymphocyte functions and marrow progenitor cell proliferation*. Antimicrob. Agents Chemother. **23**: 593-597.
- WOHLRAB, F.; D. R. MAYO; G. D. HSINNG y B. FRANKE (1983). *Induction of nuclear deoxyribopyrimidine triphosphatase and sensitivity of clinical isolates of herpes simplex virus to (E)-5-(2-bromovinyl)-2'-deoxyuridine*. Antiviral Res. **3**: 1-5.
- YOUNKIN, S. W.; R. F. BETTS; F. K. ROTH y R. G. JR. DOUGLAS (1983). *Reduction in fever and Symptoms in young adults with influenza A/Brazil/78 H1N1 infection after treatment with aspirin or amantadine*. Ant. Agents Chemother. **23**: 577-582.