

153
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

FARMACOLOGIA DE AGENTES ANTIVIRALES
EN BOVINOS: ESTUDIO RECAPITULATIVO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

P R E S E N T A :

MARIA TERESA MORENO MANZANILLA

TESIS CON
FALSA DE ORIGEN

ASESORES:

M.V.Z. HECTOR SUMANO LOPEZ

M.V.Z. LOURDES SOULE OROZCO



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

	página
Resumen	1
Introducción	2
Mecanismo de acción	
Mecanismo de invasión y replicación virales.....	5
Sitios de acción.....	7
Fármacos de uso potencial en bovinos	
Idoxuridina	9
Trifluridina	11
Aciclovir.....	13
Ganciclovir.....	15
Ribavirina.....	16
Vidarabina.....	19
Amantadina.....	21
Rimantadina.....	23
Interferón.....	24
Otros antivirales.....	27
Comentarios.....	28
Literatura citada.....	29
Figuras.....	56
Cuadros.....	58
Anexos.....	66

FIGURAS Y CUADROS

	página
FIGURA 1	56
FIGURA 2	57
CUADRO 1	58
CUADRO 2	61
CUADRO 3	63
CUADRO 4	64
ANEXO 1	66

RESUMEN

MARIA TERESA MORENO MANZANILLA. Farmacología de agentes antivirales en bovinos. Estudio recapitulativo. (Bajo la dirección de: Héctor Susano López y Lourdes Soulé Gresco.)

Dada la evolución que se ha experimentado recientemente en el campo de la terapia antiviral, se consideró conveniente realizar un estudio documental que definiera los alcances y limitaciones de dicha práctica. Para tal fin se compiló la información derivada de la hemeroteca de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Autónoma de México, del Centro de Investigación Científica y Humanística de la misma institución y de algunas otras fuentes como la biblioteca del Centro Médico y el Instituto Von Humboldt así como del acervo particular de los asesores y con un total de 199 citas, se estructuró una monografía con énfasis en los aspectos clínicos, en la farmacodinamia y farmacocinética de los antivirales evitando la presentación de datos controvertidos y la especulación no fundamentada.

CAPITULO I

INTRODUCCION

Las enfermedades infecciosas, principalmente las causadas por virus, constituyen el problema mundial de más relevancia en la medicina veterinaria. Entre otras consideraciones, representan una de las principales causas de sufrimiento animal y son la causa de importantes pérdidas económicas (103). Constantemente se identifican nuevas enfermedades como resultado de los estudios epizootiológicos y en virtud de mejores técnicas para el diagnóstico de los virus (77).

Sin lugar a dudas, el medio más eficaz para combatir las enfermedades víricas es la prevención mediante la inmunización. En los casos en los que no se puede disponer de vacunas o en que por negligencia no se emplearon, la alternativa terapéutica ideal sería utilizar agentes antivíricos (7). Sin embargo, en la actualidad existen muy pocos de éstos disponibles en el mercado y a la fecha no ha sido ni siquiera uno aprobado para su uso en veterinaria (111).

A pesar de que las recientes investigaciones han sido siempre escasas, los virus estudiados son pocos, lo que probablemente refleja que los virus tienen pocas enzimas específicas que atacar y que su reproducción está asociada con el metabolismo celular del individuo afectado, por lo que a menudo resultan citotóxicos (64).

Así mismo, otro factor a considerar es la naturaleza misma de la partícula infectante, es decir: el virus se replica en el interior de la célula, mientras que en el interior de ésta, es esencialmente inerte. Una vez que entra en la célula, el virus puede adueñarse de muchos de los procesos de ésta y así transformarla en una fábrica de replicación de virus. Por esto, para que un agente antivírico sea eficaz, es preciso que penetre en la célula e inhiba en forma selectiva la replicación de los virus sin afectar las funciones normales de la célula (63.111), o bien, que actúe sobre el mecanismo preciso por el que el virus penetra a la célula (143).

Los beneficios que se esperan si se logra el control de enfermedades virales, han dado lugar a múltiples investigaciones y a la búsqueda de varios enfoques para lograr una quimioterapia antiviral eficaz (64). El potencial de estos fármacos para el control de diarreas en becerros, rinotraqueítis infecciosa bovina, estomatitis vesicular, neumonías en becerros, etc., han inspirado numerosos estudios sobre el uso de variados compuestos. Por otro lado, se pretende formular una sustancia que logre la aprobación del mercado veterinario, para lo cual deberá incluir el tener bajo costo, poder utilizarse en forma profiláctica así como terapéutica, identificar sus períodos de restricción para ordeña y rastro, ser estable, evidentemente, no ser tóxico y que su eficacia cubra diversas familias y serotipos de virus (63.77.193).

De cualquier forma, se puede decir que la quimioterapia antiviral a nivel clínico ha comenzado. En humanos se han aprobado para su uso en México cinco compuestos de eficacia comprobada como: la idoxuridina, la amantadina, la vidarabina, el meticoprirol y la ribavirina (145) y con ellos quizá se puedan tratar enfermedades de importancia veterinaria como la rinotraqueítis infecciosa bovina, la enfermedad de Aujeszky, la rinoneumonitis, el aborto equino, que son causadas por herpes virus y algunas de éstas susceptibles al tratamiento con vidarabina (Ara-A) (19,140). De tal suerte, al igual que estas enfermedades, en bovinos las diarreas virales en los becerros se podrían reducir abatiendo así la mortalidad y quizá la morbilidad de múltiples patologías (41,68).

En el Cuadro 1 se resumen los fármacos antivirales que en la literatura se han documentado como útiles para el tratamiento de enfermedades en Medicina Veterinaria, con énfasis en las afecciones en los bovinos.

CAPITULO II

MECANISMO DE ACCION

A) MECANISMOS DE INVASION Y REPLICACION VIRALES

El proceso de infección viral se divide arbitrariamente en los siguientes pasos:

- 1.- Entrada del virus a la célula hospedadora y liberación del ácido nucleico.
- 2.- Replicación del genoma y síntesis de proteínas virales.
- 3.- Ensamble del virión y su liberación de la célula.

La primera etapa se conoce también como adsorción, penetración y desdudación de la partícula viral. Aparentemente, la interacción inicial entre el virus y la superficie celular está mediada por fuerzas electrostáticas y dada la complejidad de las capas del virus y la superficie de la membrana, se puede postular que existe una interacción altamente específica entre el virus, lo que podría llamarse el receptor celular. Después de que se lleva a cabo la interacción virus-receptor, se suceden varios mecanismos que permiten la entrada del material viral a la célula. Algunos virus levantan el material nuclear a través de la pared celular y membrana dentro del citoplasma, aunque esto no se presenta en los virus animales. En el caso de los virus que afectan las células animales es común el proceso de endocitosis y a menudo se requiere la fusión del material de

la cápsula de la partícula viral con la membrana celular para que el contenido pase directamente al citoplasma (155).

En otras ocasiones, las enzimas de la célula atacan a la envoltura del virus liberando el material nuclear dentro del citoplasma (97,98).

En la etapa 2, relacionada con la síntesis de componentes virales, se genera el genoma del virus invasor de manera tal que se utiliza el aparato nuclear de la célula hospedadora para sintetizar proteína en la secuencia apropiada para el virus. Además se inhibe la síntesis de material nuclear de la célula hospedadora mediante la acción de proteínas específicas del virus y se cuenta con otras proteínas necesarias para activar la replicación del material nuclear viral. Algunas de estas enzimas reciben nombres específicos como la replicasa del ARN producida por el virus de la poliomeilitis (139), o la transcriptasa inversa o ARN dependiente de la ADN-polimerasa (178). Es importante hacer énfasis en que dada la necesidad de las enzimas virales para bloquear la síntesis de proteínas de la célula hospedadora y de estas mismas enzimas para promover la síntesis de material nuclear viral, se ha postulado como un punto de ataque su bloqueo con los antivirales más modernos (179).

En la tercera etapa, se logra el ensamblaje de las diferentes

partes que constituyen al virus y su liberación. En esta etapa el genoma del virus se ve encapsulado por proteínas del cápside y una vez que sucede esto, dicha partícula no puede replicarse en esa célula. En algunos casos como los Adenovirus que no tienen cápside, la partícula se libera como tal. En otros casos, después del cápside, se elabora otra capa constituida por carbohidratos y lípidos derivados de las membranas de la célula invadida. Este proceso puede volverse cada vez más complejo como en el caso del Poxvirus en los cuales existen varias capas de proteína viral y otras tantas constituidas por la membrana de la célula invadida. La liberación de las partículas virales de la célula hospedadora puede causar la lisis de ésta, sobre todo en el caso de los virus que no tienen envoltura. En otros casos, la liberación de las partículas virales se lleva a cabo mediante un proceso similar a la exocitosis, caso en el cual es posible que la célula invadida sobreviva. A la fecha, no se tienen fármacos que actúen en el ensamblaje y la liberación de los virus. Sin embargo, estos puntos están mediados por procesos enzimáticos y pueden ser susceptibles a ataque (165,172). En la Figura 1 se presenta el ciclo de replicación de un virus.

b) SITIOS DE ACCION.

Los fármacos considerados antivirales resultan eficaces a través de un efecto sobre la superficie de la célula evitando que la partícula viral se adhiera a su receptor o bien, alterando

La replicación del virus (77). Un ejemplo del primer tipo de acción lo dan los fármacos como la amantadina o amina tríciclica simétrica (22). Un ejemplo típico de la inhibición de la replicación viral está dado por la idoxuridina (23) o algunos fármacos que se consideran pro-medicamentos y que requieren de fosforilación para convertirse en agentes farmacológicamente activos. Esta fosforilación la inducen las mismas enzimas del virus y de esta manera, los fármacos sirven como sustrato a la polimerasa viral, incorporándose de manera irreversible a la molécula del ADN viral (88). Este proceso da lugar a la transcripción de cadenas de ADN anormales.

En el Cuadro I se presentan de manera resumida los mecanismos de acción de los principales medicamentos antivirales.

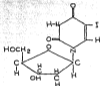
Otro mecanismo de acción a considerar es el ejercido por el interferón. Esta es una proteína producida por las células invadidas por el virus y tiene capacidad de inhibir el crecimiento de éstas mediante interferencia con la síntesis de diversos elementos proteicos esenciales para los virus (95,112) y bloqueo de la autoduplicación del virus (46,112). La ventaja de esta proteína es que no es específica para alguna familia de virus, actúa sobre una gran variedad tanto de ADN como de ARN. Sin embargo, aún no se dispone de alguna proteína que tenga efectos similares en los bovinos para la que se ha obtenido para experimentación clínica tiene especificidad para el hombre; adicionalmente, no se le considera un agente antiviral potente, sino más bien, un agente profiláctico (22,95).

CAPITULO III

FARMACOS DE USO POTENCIAL EN BOVINOS

Idoxuridina

2-Desoxy-5-iodouridine. IUDR. IOU (Sophia). Dendrid
(Alcon). Herplex (Allergon). Stovil (UK & P).



La idoxuridina se descubrió en 1949 por Brusoff (142). Es un análogo de la timidina y es capaz de inhibir la replicación de virus tipo ADN como son los de la familia herpes simplex, de la pseudorabia, el de la varicela zoster y el poliovirus (152). Este fármaco no inhibe virus del tipo ARN (139).

Existen pocos informes acerca de la eficacia de la idoxuridina en enfermedades virales del ganado. Sin embargo, primeros estudios han revelado que la eficacia de la idoxuridina puede ser superior a la de otros fármacos antivirales en enfermedades herpéticas, así como es el caso del alivio de la esilitis

herpética bovina, caracterizada por la presentación de lesiones papulares en glándula mamaria que limitan la ordeña y la productividad (81). Apparently, no existen otros informes acerca del tratamiento con idoxuridina en bovinos. Su uso inicial y más popular es el tratamiento de las queratitis producidas por herpesvirus (9,65,129). Tal es el caso de los informes sobre su gran utilidad para disminuir la convalecencia por lesiones de herpes ocular (varicela zoster) (41,96), así como de encefalitis producidas por virus herpes en el hombre (76). Con estas características en mente, se puede especular que la idoxuridina pudiera tener efectos favorables no sólo en la enfermedad herpética de los bovinos sino también en la rinotraqueítis bovina infecciosa y fiebre catarral maligna (124), aunque esto requiere de validación experimental.

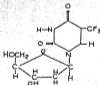
La idoxuridina tiene un margen terapéutico reducido dado que la inhibición de la timidina que ejerce es poco selectiva, en particular en células que se están dividiendo (103). El tratamiento local en ojo puede provocar ocasionalmente edema epitelial reversible, inflamación, cohesión, ardor y fotofobia. Se ha visto que interfiere con la cicatrización de la córnea y aplicada en el ojo, no tiene efectos sistémicos. Sin embargo, cuando se aplica en forma parenteral puede causar depresión de la médula ósea y alopecia (128). Además, se ha informado de la aparición de anorexia, náusea, vómito y hepatotoxicidad con ictericia colestática (2).

No se han establecido con precisión las dosis en animales, sin embargo, se utiliza de la siguiente manera:

Pomada o gotas oftálmicas, varias veces al día en casos de queratitis herpética (84). Se expanden al 0.1% el colirio y al 0.5% el unguento. A la fecha sólo se ha usado en forma tópica ya que, como se mencionó anteriormente, por vía parenteral es tóxica (124). La dosis inhibitoria 50% es de 0.17 g/ml de idoxuridina en contra de virus herpes de equitación de los bovinos (81).

Trifluridina

5-trifluoromethyl-2'-deoxyuridina. Trifluorothymidina, Viranglic (Burroughs).



Es una pirimidina fluorinada sintetizada por Heidelberger (84,85). El comportamiento de la trifluridina es similar a la timidina con respecto a su incorporación al ADN, es fosforilada por la timidino-cinasa para formar el nucleótido trifluridina monofosfato que es un inhibidor eficaz de la síntesis del timidil

lato (144,180), enzima que convierte a la desoxuridina monofosfato a la timidina monofosfato. Posteriormente, la fosforilación de la trifluridina a la forma trifosfacada la hace susceptible de incorporación al ADN viral y celular, evitando posteriormente la replicación (184).

Este producto se maneja de manera similar a la idoxuridina. También tiene efecto contra diversas enfermedades producidas por virus del tipo Herpes e incluso ha resultado útil contra Citomegalovirus. Al respecto, puede utilizarse para la infección vaginal que se produce en vacas por Citomegalovirus y que si no es tratada puede progresar y producir esterilidad en el 25% de los animales (124). De manera similar, la trifluridina no se puede utilizar en forma sistemática debido a sus efectos tóxicos, por lo que a la fecha sólo existen presentaciones al 1% en solución oftálmica y en México no existe producto comercial. A diferencia de la idoxuridina, no retarda la cicatrización de heridas en la córnea o en la piel. Sin embargo, puede presentarse edema de las células basales en la córnea y una ligera reducción en la fuerza de cohesión de las heridas (125). En estudios contra el cáncer se ha utilizado la dosis de 15 a 30 mg/kg/día en niños y adultos obteniéndose una depresión de la médula ósea de tipo reversible (3). Dado que se ha utilizado por vía sistémica en el hombre de manera aislada, bien pudiera utilizarse de manera

experimental para el tratamiento de rinotraqueítis infecciosa bovina, fiebre catarral maligna y nasillitis herpética, sobre todo considerando que aparentemente es menos tóxica que la idoxuridina.

Aciclovir

9-[(2-Hydroxyethyl) ethyl] guanina, Aciclovir, Zovirax (Burroughs).



El aciclovir evita la replicación de una gama considerable de virus tipo herpes in vitro (13,139). Se lo considera el prototipo de una nueva clase de potentes antivirales derivados de purinas acíclicas (170). El aciclovir actúa selectivamente inhibiendo la replicación de los virus mediante la utilización de la timidina-cinasa viral, desviando de esta manera la actividad enzimática a la producción del aciclo-GTP (7,62). A su vez, el aciclo-GMP es fosforilado por una enzima celular a la forma aciclo-GDP que a su vez, es convertida en aciclo-GTP por fosfo-transferasas celulares. De esta forma, resulta ser un potente inhibidor de la ADN polimerasa viral así como de algunas polimeras

ses alfa ADN celulares (53,60). En la Figura 2 se presenta la secuencia de fosforilación del aciclovir a la forma trifosforilada que inhibe la polimerasa viral.

El aciclovir es uno de los productos más utilizados en la actualidad por su notable eficacia. En el Cuadro 3 se presenta una relación de las enfermedades susceptibles a ser tratadas con el aciclovir así como su vía de administración y dosis.

No se han encontrado contraindicaciones en el uso del aciclovir. Cuando se administra oralmente por un período corto, las reacciones adversas más comunes en humanos son sólo náusea, vómito y espasmo. Cuando se administra durante períodos largos, se presentan los signos anteriores acompañados por diarrea (118).

Aplicado en forma tópica, aciclovir puede causar ardor transitorio sobre las lesiones de la enfermedad (herpes heminis II), y esto es más común en mujeres que en hombres. También puede presentarse eritema cuando se administra vaginalmente por lo que esta vía no debe usarse (145).

Cuando se aplica por vía intravenosa, se presenta irritación en el lugar de la aplicación y algunas veces disfunción renal. La droga no es teratogénica ni mutagénica y puede ser utilizada durante la gestación (7,107).

Ganciclovir

[9-[(1,3-dihidroxy-2-propoxymethyl) guanina]. DHPG.

Es un fármaco experimental, análogo químico del aciclovir pero tiene mayor actividad que éste con la familia de los Citomegalovirus (36.88.145). Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la replicación del ADN pero a diferencia del aciclovir, este fármaco no depende de la timidina-cinasa viral y es fosforilado por enzimas celulares, sobre todo en caso de células ya infectadas (101).

En los humanos se ha definido que la vida media de este producto es de 3.4 a 9 h, dependiendo de la integridad renal. El fármaco se encuentra en líquido y pulmones y es capaz de penetrar al SNC en concentraciones inhibitorias para el virus (161). Se le utiliza principalmente para el tratamiento de enfermedades producidas por citomegalovirus en el hombre y en animales sólo se le ha utilizado en forma experimental en la infección pulmonar de ratones por citomegalovirus (158). En este ensayo se detectó que el ganciclovir no previene la presentación de las enfermedades pero sí reduce su severidad.

No se conocen los efectos tóxicos del ganciclovir en animales, pero en humanos se ha detectado inhibición de la espermatogénesis, depresión de la médula ósea, neuropatías obstructivas, así como atrofia y necrosis de la mucosa intestinal. Los efectos

en médula ósea incluyen leucopenia, trombocitopenia y eosinofilia. Como reacciones gastrointestinales podemos citar: náuseas, anorexia y vómito (32, 115).

La dosis utilizada en humanos es de 7.5 a 15 mg/kg/día dividida en tres aplicaciones endovenosas y se puede utilizar hasta 30 días reduciendo la dosis a 2.5 mg/kg/semana administrada en dos o cinco tomas y bajo evaluación de la función renal mediante el índice de creatinina-urea (38, 132, 145).

Ribavirina

(1-beta-D-ribofuranosil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida).

Vileas (ICN Farmacéutica). Virazol.



Es un agente derivado de las pirimidinas con un amplio espectro (67) y ha recibido especial atención a partir de la década de los 80' por su capacidad de inhibir al HTLV-III en concentraciones de 50 µg/ml (55)

En el Cuadro 3 se listan los virus ADN y ARN que afectan a los animales y que son sensibles al efecto de la ribavirina in vitro e in vivo.

Con referencia a dicho cuadro, se puede deducir que la ribavirina puede resultar útil para las enfermedades de los bovinos que pueden ser: rinotraqueítis infecciosa bovina, mamilitis herpética bovina, neumonías en bovinos, parainfluenza III y estomatitis vesicular dado que dichos virus pertenecen a las familias Herpesviridae, Adenoviridae, Paramyxoviridae y Rhabdoviridae (124).

No se ha determinado con precisión el mecanismo de acción y se han identificado diferentes formas de inhibir la replicación viral como por ejemplo, a través de la interferencia con la síntesis del nucleótido guanina por la inhibición de la deshidrogenasa monofosfato inosopina, lo que evita que se complete la formación de ARN mensajero. También se considera que inhibe al ARN polimerasa cuando se encuentra en su forma trifosfatada (145).

El perfil cinético de la ribavirina es muy complejo con tres fases de eliminación por excreción renal y biotransformación. Tiende a acumularse en los eritrocitos permaneciendo durante una vida media de 40 horas y una vida media terminal de varios días (23,36,171). En animales se ha determinado que su biodis-

ponibilidad fluctúa entre 35 y 50% y que es relativamente poco tóxico (24,26).

Se le ha utilizado con éxito contra el Calicivirus felino, la rinotraqueítis felina y el virus de la parainfluenza canina (130); contra algunos Citomegalovirus (50) y en forma experimental contra la enfermedad de Marek (51). La ribavirina elimina al virus de la fiebre aftosa en cultivos de células permanentemente infectadas y se ha sugerido la utilización profiláctica de ribavirina para poder transportar animales de gran valor (44). En general, se le considera útil en múltiples enfermedades respiratorias (2,182) por lo que potencialmente puede tener un gran uso en Medicina Veterinaria. Aunque el costo del producto a la fecha es muy elevado, se le ha utilizado con éxito en la diarrea viral canina (58).

Se ha demostrado una toxicidad baja en condiciones normales, (64,88) aunque es capaz de inducir teratogenicidad, embriopenicidad, posible carcinogenicidad y mutagenicidad (145).

Dado que existen a la fecha más de 500 referencias sobre ribavirina y su eficacia en diversas enfermedades producidas por virus (55), resulta congruente sugerir que se le evalúe en Medicina Veterinaria y en particular en enfermedades virales que afectan a los humanos.

Se ha usado en aerosol a una concentración de 20 mg/ml cada 12-18 horas. En veterinaria se le ha administrado 6 dosis de 20 mg/kg por vía parenteral cada 8 horas las dos primeras tomas, las dos siguientes cada 12 horas y las posteriores cada 24 horas. Esta dosificación está basada en que el fármaco tiende a acumularse (58).

Vidarbina

5-beta-D-arabinofuranosiladamina, adamina arabinósida, Ara B, Vira A (Parke-Davie).



Fue uno de los primeros fármacos eficaces contra los virus Herpes por vía intravenosa. Fue sintetizado originalmente por Lee et al. (109) en 1960.

Tiene actividad contra virus ADN y se le utiliza principalmente contra virus tipo Herpes, aunque a dosis elevadas inhibe el ADN celular también (109-163).

La vidarabina, en sistemas celulares, sufre una fosforilación (a derivado trifosfato) y una desaminación (a arabinosil-bioxantina), esta última forma es 50 veces menos activa que el compuesto precursor (20.27), por lo que se administra combinada con cidofovirina para evitar la aminación e incrementar su potencia (155).

El combinado trifosfato es un potente inhibidor de las reductasas ribonucleótidas y de las polimerasas del ADN (28.39-61.125), mediante la incorporación de este producto al ADN viral. Se han sugerido otros mecanismos de acción todavía no caracterizados (139).

Los usos que se le ha dado por vía tópica incluyen el tratamiento de la queratitis por Herpes simplex (38), en infecciones resistentes a idoxuridina, aunque no ha resultado eficaz en pacientes recurrentes de Herpes labial y genital (28.61) y en bovina es menos eficaz que la idoxuridina en el tratamiento de la mamilitis herpética (160).

Por vía endovenosa en el hombre, a dosis de 15mg/kg/día durante 10 días, reduce considerablemente la mortalidad producida por encefalitis herpética (196,197) y se ha administrado a dosis de 10mg/kg/día por 5 días para acelerar la recuperación en casos de Herpes zoster (195), pero no es útil contra infecciones por Citomegalovirus (89).

En Medicina Veterinaria no se ha utilizado por vía sistémica pero al igual que sus análogos (idoxuridina, trifluridina, aciclovir, ganciclovir y ribavirina) se puede utilizar contra las infecciones ya mencionadas de la familia Herpes considerando que por vía endovenosa puede inducir reacciones gastrointestinales y cutáneas (135, 197).

Adicionalmente, en seres humanos se han notificado debilidad, temblores, ataxia, confusión y convulsiones (147, 148). Al igual que otros análogos nucleósidos la vidarabina es cocarcinógena, mutagénica y embriopática (25). Espero, la LD50 con ratones fue de 3870-4500 mg/kg por lo que se la considera un fármaco de amplio margen de seguridad (135).

Amantadina

1-Clorhidrato de adamantanina, Symmetrel (Du Pont), Vira-tol (Grey), Antiflu des (Chinois), Flavit AV (Lab. Hormona), Flaviatal (Proseco)



La amantadina es una amina primaria simétrica que se ha usado desde 1966 para la prevención de la gripe (4) y en el tratamiento del Síndrome de Parkinson en el hombre (128,154). Sin embargo, no desconoce la manera en que la amantadina disminuye los síntomas y signos de la enfermedad de Parkinson.

Posee una potente acción antiviral, especialmente sobre los Ortomixovirus in vitro, sobre todo el virus de la Influenza A y B y contra los Togavirus. Todos los demás virus ARN y ADN son resistentes (42, 198).

En cuanto a su mecanismo de acción, se ha demostrado que la amantadina no tiene ningún efecto en la adhesión del virus, ni afecta su capacidad para penetrar en la célula ya que se ha visto que estos hechos ocurren normalmente, aun en presencia de altas concentraciones de dicho fármaco. El efecto antivirico se debe a su capacidad para inhibir el desprendimiento de la envoltura del virus una vez que entra en la célula, por lo tanto, la amantadina impide la liberación del ARN en las células (91,99, 113,129).

La amantadina se absorbe por todas las vías, cuando se administra por vía oral o parenteral. Se distribuye por todos los órganos, en especial en el pulmón y se excreta por el riñón por medio de secreción tubular y filtración glomerular (4,105). La vida media del fármaco se estima en aproximadamente

12 a 15 horas (18).

En animales se ha utilizado contra influenza A en equinos (19,193), pavas (108) y ratones (157) con buenos resultados, en particular cuando el fármaco se administra antes de la exposición al virus (76). Se ha mencionado que inhibe al virus de la estomatitis vesicular (153).

La amantadina es un antiviral poco tóxico; sin embargo, a dosis elevadas puede producir algunos trastornos serios como insomnio, excitación cerebral, mareo, desorientación, confusión mental, temblor y ataxia (76,154). Poras veces se presenta náusea y vómito (128). También se ha informado de efectos teratogénicos a 50mg/kg aunque a dosis de 10 mg/kg no resultó tóxico en ratas (188). Los efectos tóxicos se reducen al disminuir la dosis o suspender el tratamiento (154).

Todavía no se han establecido las dosis para el tratamiento de enfermedades en animales domésticos.

Rimantadina

Es un análogo estructural de la amantadina con el mismo espectro de actividad, mecanismo de acción y usos clínicos. La toxicidad es similar a la amantadina, sin embargo, tiene

mayor incidencia de trastornos gastrointestinales, pero los efectos nerviosos son menores que en la amantadina (14.47.82.186)

En animales se le ha utilizado para el tratamiento de influenza A en racoon (191).

Interferón

Después de más de 70 años de investigación, en la actualidad se cuenta con interferón en suficiente cantidad, logrado por ingeniería genética con bacterias, para ensayos clínicos (64). Las ventajas del uso de interferón resultan evidentes ya que, de aplicarse en la clínica se utilizaría contra una gran cantidad de virus y como parte de los sistemas de defensa propios del animal. Espero, los costos de producción y el hecho de que el interferón es específico de especie, limitan las perspectivas de su uso en Veterinaria (193).

Los puntos claves de la vida evolutiva del interferón se pueden resumir en la descripción inicial en 1925 del efecto de interferencia viral (92), posteriormente se demostró, de manera indirecta al factor de interferencia (94) y se le denominó interferón, una proteína que no inactiva al virus pero que hace resistente a la célula a la invasión viral (174). Se ha logrado inducir la síntesis de interferón en cultivos celulares y por

Ingeniería genética (70) y posiblemente pronto se le utilizará para el tratamiento de diversas virosis, como se lista en el Cuadro 4.

Se sabe que el interferón en realidad no es una, sino varias proteínas o polipéptidos sintetizados por diversas células de los mamíferos. Las sustancias que inducen la producción de interferón incluyen obviamente a los virus (ADN o ARN) y a otros agentes de muy diversa naturaleza como se muestra en el Anexo I. Se les ha denominado con letras griegas y los más usados y estudiados son el alfa, beta y el gamma (64).

Sin embargo, se desconoce la manera en que estos agentes inducen la síntesis de interferón, aunque se especula sobre la presencia de receptores altamente sensibles a la forma helicoidal de dos cadenas de ARN, el elevado peso molecular y la presencia de grupos ribosa 2'OH (101).

El mecanismo de acción del interferón se basa en la inhibición de la actividad celular, de su proliferación y sobre todo en inducir un estado refractario de la célula a una nueva invasión viral (110). El interferón ejerce su efecto después de ser liberado al espacio intercelular, donde se une a receptores en la membrana (107) que se cree tienen un carácter proteico o glicoproteico (75,136).

El interferón no modifica la adhesión viral o su ingreso a la célula pero sí impide la síntesis de ARN viral y la acumulación de proteínas virales (57) a través de dos sistemas enzimáticos: uno denominado ARNasa latente y otro conocido como factor de iniciación de cadena peptídica, que es bloqueado (6.110). El efecto antiviral tarda varias horas en desarrollarse y puede persistir por varios días (145). Además, los interferones tienen efectos inmunomoduladores, incluyendo citotoxicidad mediada por linfocitos T, activación de células "killer", de las funciones de los macrófagos y de síntesis de anticuerpos (80).

Una de las mejores cualidades de los interferones es su muy baja toxicidad, aunque se ha informado que inducen dolor de cabeza, fatiga, fiebre, malestares gastrointestinales y depresión reversible de la médula ósea (64). Su farmacocinética no está bien definida en el hombre (79.119), en quien ya se han logrado algunos ensayos clínicos para el tratamiento de hepatitis B, Citomegalovirus (139), varias enfermedades producidas por Herpes (145), en la prevención de enfermedades respiratorias (48.82), etc. Obviamente, no se cuenta aún con ensayos clínicos. No obstante se ha visto que el interferón humano es capaz de inhibir al virus de la rinotraqueítis bovina (Herpes) y al de la pseudorrabia (Herpes) (71). Puede a largo plazo contemplarse como útil en la terapia preventiva o curativa de la IRR (5.40.126), las diarreas virales y respiratorias y la estomatitis vesicular (59).

Se le ha administrado por todas las vías, incluso de manera tópica y no se tiene una dosificación calculada en términos farmacocinéticos. Más bien, se administra cuando sea posible por ejemplo: 4.2×10^6 unidades/kg/día ó 5.1×10^6 unidades/kg/día en dos dosis divididas (120). No se ha determinado la forma de biotransformación, pero es claro que nada se recupera en la orina (90.119) y que su vida media varía con la vía de administración desde 20 minutos por vía nasal hasta 8 horas por vía intramuscular (145). Dado que el interferón no "mata" a los virus se lo considera más para usos profilácticos que curativos (17, 16, 66).

Otros antivirales

Existen otras sustancias que se han descrito como antivirales entre las que encontramos antisépticos y desinfectantes, pigmentos, anestésicos, etc. Sin embargo, existen otros fármacos con potencial en la acción antiviral que todavía se encuentran en fase experimental; algunos ejemplos se detallan en el Cuadro 1.

Comentarios

Actualmente, los fármacos antivirales tienen poca función clínica reconocida, sólo se cuenta con informes aislados: hay ejemplos brillantes del uso de estas sustancias en humanos y pocos ejemplos en animales como el de la mamilitis herpética bovina (81) y el estudio realizado por Puentes-Susano (58) en donde los resultados fueron satisfactorios.

El universo de los virus es muy amplio y nos encontramos en el inicio de la aplicación de antivirales en Medicina Veterinaria, los cuales deberían ser más estudiados y desarrollados con base en la naturaleza del virus con que nos enfrentamos y en el mecanismo de acción específico de cada antiviral para acertar en el tratamiento adecuado. De ser esto posible, alcanzamos a obtener las ventajas que ofrecen dichos tratamientos y el completo control de las enfermedades virales que afectan a los animales domésticos, en especial al ganado bovino, una de las principales fuentes de proteína para la población humana. El reto resulta alentador ya que los especialistas en virología son ahora capaces de identificar enzimas específicas de los virus y por ello, los químicos y farmacólogos pueden elaborar agentes bioquímicos específicos. Con esta metodología en mente, es impresionante el potencial que para un futuro cercano ofrece una gran cantidad de agentes antiviricos. Así, es factible esperar que en los próximos años se disponga de un fármaco con amplio espectro de actividad, baja toxicidad y que pueda ser utilizado satisfactoriamente en Medicina Veterinaria.

LITERATURA CITADA

1. Allen, L.B.: Review of in vivo efficacy of ribavirin. In: Ribavirin: A Broad Spectrum Antiviral Agent. Edited by: Smith, R.A., Kirkpatrick, W.: 43-58. Academic Press, London, New York, 1980.
2. AMA Drug Evaluations, 4th. edition. American Medical Association, USA, 1980.
3. Ansfield, F.J. and Ramirez, G.: Phase I and II studies of 2'-deoxy-5 (trifluoromethyl)-uridine (NSC-75520). Cancer Chemother., 55(2): 205-208 (1971).
4. Aoki, F.Y. and Sitar, D.S.: Amantadine kinetics in healthy elderly men: implications for influenza prevention. Clin. Pharmacol. Ther., 37: 137 (1985).
5. Sabluk, L.A., Lowman, R.J.P. and Gifford, G.A.: Use of recombinant bovine alpha interferon in reducing respiratory disease induced by bovine herpesvirus type 1. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 31(5): 752-757 (1987).
6. Baglioni, C.: The molecular mediators of interferon action. In: Interferons and Their Applications. Edited by: Gann, P.E. and Carter, W.A.: 153-168. Springer-Verlag, New York, 1984.
7. Balfour, H.H.: Acyclovir. Antimicrobial Agents Annual 3: 32: 315-329 (1987).
8. Balfour, H.H., Bean, B., Leskin, O.L., Ambinder, R.F., Meyers, J.B., Wade, J.C., Sara, J.A., Appoll, D., Kirk, L.E., Segreti, A.C., Keaney, B.E. and the Burroughs Wellcome Collaborative

- Acyclovir Study Group: Acyclovir halts progression of herpes zoster in immunocompromised patients. N. Eng. J. Med., 308: 1448 (1983).
9. Tauer, B.J.: The specific treatment of virus diseases. Lancet 1st. United Kingdom MTP Press, Ltd., 99-120 (1977).
 10. Bean, B. and Aeppli, D.: Adverse effects of high-dose intravenous acyclovir in ambulatory patients with acute herpes zoster. J. Infect. Dis., 2: 362 (1985).
 11. Bean, B., Braun, C. and Ralfeur, H.H.: Acyclovir therapy for acute herpes zoster. Lancet, 2: 118 (1982).
 12. Becker, Y. and Hader, J.: Antivirals 1980-an update. Prog. Med. Virol., 26: 1-44 (1980).
 13. Hedows, E., Davidson, A.D. and Knight, R.P.: Effect of halothane on the replication of animal viruses. Antimicrob. Agents, and Chemother., 25(6): 719-724 (1984).
 14. Bekhtiev, T.A., Douglas, R.A. and Dolin, R.: Current status of amantadine and rimantadine as anti-influenza agents. Bull. Who., 63: 51(1985).
 15. Ben-Zoev, A. and Becker, Y.: Requirement of host cell RNA polymerase II in the replication of herpes simplex virus in α -amanitin-sensitive and resistant cell lines. Virology, 76: 246-253 (1977).
 16. Blainfieldt, G.S. and Sabink, G.A.: Influence of interferon α 1 and β of tumor necrosis factor on persistent infection with bovine diarrhoea virus in vitro. Journal of General Virology, 69(6): 1399-1403 (1988).

17. Biecha, F., Anderson, G.A., Osorio, F., Chapes, S.K. and Baker, P.E.: Influence of isoprinosin on bovine herpesvirus type-1 infection in cattle. Veterinary Immunology and Immunopathology. **15**(3): 253-265 (1987).
18. Bleidner, W.E., Harmon, J.B., Hewes, W.E., Lynes, T.E. and Hermann, E.C.: Absorption, distribution and excretion of amantadine hydrochloride. J. Pharmacol. & Exper. Therap. **150**: 484 (1965).
19. Bryson, J.T., Zent, W.W., Grunert, R.R.: 1-adamantanamine hydrochloride prophylaxis for experimentally induced A/equine 2 influenza virus infection. Nature. **212**: 1542-1544 (1966).
20. Bryson, Y.J. and Connor, J.C.: In vitro susceptibility of varicella zoster virus to adenine arabinoside and hypoxanthine arabinoside. Antimicrob. Agents Chemother. **9**: 540 (1976).
21. Bryson, Y.J., Dillon, M., Lovett, M., Aouna, G., Taylor, S., Chary, J.D., Johnson, B.L., Weigasser, G., Gowdon, E., Crough-Kirk, T. and Keasey, R.: Treatment of first oral acyclovir. A randomized double-blind controlled trial in normal subjects. N.Eng. J. Med. **308**: 914 (1983).
22. Busch, H. and Lane, M.: Chemotherapy. An Introductory Text. Year book Medical Publishers, Inc., Chicago, 1967.
23. Canonico, P.G.: Ribavirin: A Review of Efficacy, Toxicity and Mechanisms of Antiviral Activity. In: Antibiotics, Modes and Mechanisms of Microbial Growth Inhibitors. Edited by Hahn, F.E., G: 161-186. Springer-Verlag, Berlin, 1983.

24. Canonico, P.O., Kende, M. and Higgins, J.W.: The toxicology and Pharmacology of ribavirin in experimental animals. In: Clinical Applications of Ribavirin. Edited by: Smith, R.A. Knight, V. Smith, J.A.D. 67-78. Academic Press, New York, 1984.
25. Cass, C.E.: 7- β -D-Arabinofuranosyladenine (Ara A), in: Antibiotics V 2, edited by: Haro, F.E. Springer-Verlag, New York, 1979.
26. Cahlan, D.M., Smith, R.A. and Samuel, A.J.: Ribavirin distribution and pharmacokinetic studies in rats, baboons and man. In: Ribavirin: A Broad Spectrum Antiviral Agent. Edited by: Smith, R.A. and Kirkpatrick, M., Academic Press, New York, 1980.
27. Champney, K.J., Lauter, C.B., Bailey, R.J. and Lerner, A.M.: Antitherpesvirus activity in human sera and urines after administration of adenine arabinoside. J. Clin. Invest. **62**: 142 (1978).
28. Chang, C.H. and Cheng, Y.C.: Effects of deoxy-adenosine triphosphate and 9- β -D-arabinofuranosyl-adenine 5'-triphosphate on human ribonucleotide reductase from Molt-4F cells and the concept of "self-potentiation". Cancer Res. **40**: 3555 (1980).
29. Chang, Y.W. and Weinstein, I.: Antiviral activity of isoprinosine in vitro and in vivo. Am. J. Med. Sci. **265**: 143-146 (1973).

30. Chun, Y.S. and Park, W.H.: Effect of ganciclovir [9-(1,3-Dihydroxy-2-propoxymethyl)guanine] on viral DNA and protein synthesis in cells infected with herpes simplex virus. Anti-microbial Agents and Chemotherapy, 21(2): 349-351 (1987).
31. Clercq, E.de.: Interferon inducers. Antibiot. Chemother., 27: 251 (1980).
32. Collaborative DTPS treatment study group: Treatment of serious cytomegalovirus infections with 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl) guanine in patients with AIDS and other immunodeficiencies. N Engl. J. Med., 319: 801 (1988).
33. Collins, P.: The spectrum of antiviral activities of acyclovir in vitro and in vivo. J. Antimicrob. Chemother., 12(suppl. B): 19 (1981).
34. Collier, L.M.T., Benedict-Smith, A. and Millary, I.R.: Randomized double-blind trial of acyclovir and idoxuridine in dendritic corneal ulceration. Br. J. Ophthalmol., 65: 766(1981).
35. Colombetti, V., Mastromeo, E., Valentini, G. and Venturoli, F.: Sull'attività virulicida del diaclorofeno nota II. Prova effettuata su Fibrovirus. Ann. Fac. Med. Vet., Torino., 28: 151-159 (1984).
36. Connor, J.B., Hintz M., Van Dyke, R., McCreick, J.B. and McHutchon, K.: Ribavirin pharmacokinetics in children and adults during therapeutic trials. In: Clinical Applications of Ribavirin. Edited by: Smith, J.A.H. 107-123 Academic Press, New York, 1984.

37. Conry, L., Mahoney, A.J., Guinan, M.E., Benedetti, J.K., Cribshaw, C.W. and Holmes, K.K.: A trial of topical acyclovir in genital herpes simplex virus infections. N. Eng. J. Med., 106: 1313 (1982).
38. Foster, S.J., McKinnon, J.R., McGill, J.I., Jones, B.R. and Fraunfelder, F.T.: Clinical evaluation of adenine arabinoside and trifluorothymidine in the treatment of corneal ulcers caused by herpes simplex virus. J. Infect. Dis., 113: A173 (1976).
39. Cozartelli, N.: The mechanism of action of inhibitors of DNA synthesis. Ann Rev. Biochem., 46: 441 (1977).
40. Czarniecki, C.W., Anderson, K.P., Fennie, E.C., Ohmann, B.B. and Rabiuk, L.A.: Bovine interferon alpha 1 is an effective inhibitor of bovine herpes virus 1 induced respiratory disease. Antiviral Research, 1: 209-215 (1983).
41. Dagenais, L., Postcoat, P.P. et Kneckenboeck, A.: (Inhibition with bismuth subcitrate of plaque formation by bovine rotavirus) Ann. N.Y. Acad. Sci., 125: 33-36 (1981).
42. Davies, M.L., Grunert, R.R., Haff, R.F., Moehlen, J.W., Neunayer, E.M., Paulsbeck, M., Watts, J.C., Hood, T.R., Hermann, E.C. and Hoffman, C.E.: Antiviral activity of 1-adamantanamine (amantadine). Science, 141: 862 (1964).
43. Dauber, R.: Idoxuridine in herpes zoster: Further evaluation of intermittent topical therapy. Br. Med. J., 3: 256 (1974).
44. De la Torre, J., Alarcón, B., Martínez-Salas, E., Carrasco, L. and Domingo, E.: Ribavirin cures cells if a persistent infection with foot-and-mouth disease virus in vitro. J. Virol., 61(1): 233-235 (1987).

45. Deconamps, J., DeClercq, E.: Broad spectrum antiviral activity of pyrazofurin (Pyrazovirin) In: Current Chemotherap. Edited by: Siegenthaler, W. and Luby, R. Am. Soc. Microbiol., 1: 314-357 (1977).
46. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. 34. edición mexicana. F.M. 1988.
47. Dolin, R., Reichman, Radorn, H.F., Hayward, Ginton, P.A. and Webster-Jones: A controlled trial of amantadine and rimantadine in the prophylaxis of influenza A infection. N. Engl. J. Med., 307: 580-584 (1982).
48. Douglas, G.R. Jr.: Respiratory viral illnesses: strategies for antiviral chemoprophylaxis and chemotherapy. Ev. Am. Soc. Microb. 30: 405-406 (1983).
49. Douglas, J.M., Cribshaw, C., Benedetti, J., Mertz, G.J., Connor, J.D., Hinds, R.A., Palmisano, A., Kington, M., Wiscer, C. and Corey, L.: A double-blind study of oral acyclovir for suppression of recurrences of genital herpes simplex virus infection. N. Engl. J. Med., 310: 1551 (1984).
50. Bowling, J.N., Poole, B. and Suvvara, L.O.: Effect of ribavirin on murine cytomegalovirus infection. Antimicrob. Agents Chemother., 10: 809-811 (1976).
51. Haldson, C.G., Tan, Y.T. and Kiewan, S.M.: The in vitro and in vivo effect of chemotherapeutic of agents on the Marek's disease herpesvirus of chickens. Poultry Sci. 53: 1533-1538 (1974).

52. Ellison, G.K.: Mechanism of action and selectivity of acyclovir. Am. J. Med. 72: 7 (1982).
53. Ellison, G.K., Purman, P.A., Pyfe, J.A., Miranda, P., Sauchamp, L. and Schaeffer, H.J.: Selectivity of action of an antitherpetic agent, 9-(2-hydroxyethoxymethyl)guanine. Proc. Nat. Acad. Sci. US. 74: 5718 (1977).
54. Eriksson, B., Heloustrand, R., Johansson, M.G., Larsson, A., Mischocy, A., Moran, J.D., Phillipson, G., Stenberg, K., Stening, G., Gerlach, S. and Oberg, B.: Inhibition of influenza virus ribonucleic acid polymerase by ribavirin triphosphate. Antimicrob. Agents Chemother. 11: 946-951 (1977).
55. Fernandez, H., Banks, C. and Smith, S.: Ribavirin: a clinical overview. Sur. J. Epidemiol. 2(1): 1-14 (1986).
56. Fiddian, A.P., Yeo, J.M., Shabman, R. and Dean, D.: Successful treatment of herpes zoster with topical acyclovir. Br. Med. J. 286: 1639 (1983).
57. Friedman, R.M.: Antiviral activity of interferons. Bacterial. Rev. 41: 941 (1976).
58. Fuentes, H.V., Bircenas, R.M., Cusano, L.R. y Ochoa, R.L.: Efecto de la ribavirina en el tratamiento de la diarrea viral aguda. 1a Jornada Médica, Depto. de Med. y Zoot. en Pae. Exp. FMVZ. UNAM. (resumen) (1987).
59. Fulton, R.W., Downing, M.M. and Cummins, J.M.: Antiviral effects of bovine interferons on bovine respiratory tract

- viruses. Journal of Clinical Microbiology, 19(4): 492-497 (1984).
60. Furman, P.A., StClair, M.H., Fyfe, J.A., Rideout, J.L., Keller, P.M. and Ellison, G.B.: Inhibition of herpes simplex virus-induced DNA polymerase activity and viral DNA replication by 9-(2-hydroxyethoxymethyl) guanine triphosphate. Effects on primer-terminate function. J. Biol. Chem., 256: 11447 (1981).
61. Furth, J.J. and Cohen, S.S.: Inhibition of mammalian DNA polymerase by the 5'triphosphate of 9- β -D-arabinofuranosyladenine. Cancer Res., 28: 2061 (1968).
62. Fife, J.A., Keller, P.M., Furman, P.A., Miller, R.G. and Ellison, G.B.: Thymidine kinase from herpes simplex virus phosphorylates the new antiviral compound, 9-(2-hydroxyethoxymethyl)guanine. J. Biol. Chem., 253: 8721 (1978).
63. Galasso, G.J.: Perspectives in antivirals. ASM News, 45: 353-358 (1979).
64. Galasso, G.J.: Lucha contra las virosis mediante agentes antiviricos. Boletín de la oficina Sanitaria Panamericana, 22(1): 7-18 (1983).
65. Galasso, G.J., Merigan, T.C., Buchanan, B.A. Antiviral therapy today, in Antiviral Agents and Viral Diseases of Man 681-703. Gross Press, New York, 1979.
66. Garrod, L.P., Lambert, H.P. and O'Grady, F. Antibiotic and Chemotherapy, 4th. edition. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1973.

67. Gilbert, B.E. and Knight, V.: Overview of ribavirin, selonsaz-
le and derivatives, in: Antiviral Chemotherapy: New Directions
for Clinical Application and Research, Edited by Mills,
J., Corey, L., Glasgow Science Publishing Company, New
York, 1986.
68. Gilbert, P.J., Woolley, E.T., Shotts, R.E.Jr. and Dickens,
A.: Virucidal effects of Lactobacillus and yeast fermenta-
tion. Appl. Environ. Microbiol., **46**: 452-458 (1983).
69. Glaucus, L.A.: Biology and pathogenesis of viral infections,
in: Antiviral Agents and Viral Diseases of Man, Edited by:
Galasso, G.J., Merigan, T.C. and Buchanan, R.A., Raven Press,
New York, 1979.
70. Goeddel, D.V., Velverton, E., Ullrich, A., et al.: Human
leukocyte interferon produced by E.coli is biologically
active. Nature, **287**: 411 (1980).
71. Gossens, A., Schwens, A., Vanden, H.C., Degenais, L., Maen-
houdt, M., Duvon, E., et al.: Sensibilité des virus de la
rhinotrachéite infectieuse bovine (Bovine herpesvirus 1)
et de la maladie d'Aujeszky (Suid herpesvirus 1) à l'interfé-
ron humain produit par des bactéries (Hu-IFN α 2). Ann. Méd.
Vét., **127**: 135-139 (1983).
72. Gordon, P., Rosen, S. and Brown, E.R.: Anti-herpesvirus
action of isoprinosine. Antimicrob. Agents Chemother.
5: 153-160 (1974).
73. Gordon, Y.J., Lahav, M., Photiou, S. and Becker, Y.: Effect
of phosphonoacetic acid in the treatment of experimental
herpes simplex keratitis. Br. J. Ophthalmol., **61**: 504-509 (1977)

74. Griet, M.B. and Ross, C.A.C.: Viral chemotherapy. In: Modern Trends in Pharmacology and Therapeutics. 1-167, Edited by Pulton, W.F.M. Butterworths, London, 1967.
75. Grollman, E.F., Lee, G., Ramos, S., Lazo, P.S. et al.: Relationships of the structure and function of the interferon receptor to hormone receptors and establishment of the antiviral state. Cancer Res. **38**: 4172 (1978).
76. Grupo Roussel. S.A. Información técnica.
77. Gustafson, P.O.: Projections on the use of antiviral chemicals in animals. J.of the American Vet. Med. Assoc. - **176**: 1081-1084 (1980).
78. Gutberman, J.U., Fine, S., Quesada, J., et al.: Recombinant leukocyte A interferon: pharmacokinetics, single-dose tolerag ce, and biologic effects in cancer patients. Ann. Int. Med., **96**: 549 (1982).
79. Hann, I.M., Prentice, H.G., Blacklock, H.A., Ross, M.G. et al.: Acyclovir prophylaxis against herpes virus infections in severely immunocompromized patients: randomized double-blind trial. Br. Med. J. **287**: 384 (1983).
80. Haratchorn, K.L., Hirsch, M.S.: Interferons. In: Antimicrobial Agents Annual. Edited by: Peterson, P.K. and Verhaef, J. 344. Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1986.
81. Harkness, W.J., Sands, J.J. and Ste, S.I.: Bovine herpes amniotitis therapy I. Veterinary Record. **118**(10): 202 (1985).
82. Hayden, F.G.: Recombinant interferon for prophylaxis and terapy of rhinovirus and influenza virus infections. **3a**

Seq. Microb., 409-413 (1983).

83. Hayden, F.G., Huffman, H.E. and Seyker, D.A.: Differences in side effects of acantadine hydrochloride and rimantadine hydrochloride relate to differences in pharmacokinetics. Antimicrob. Agents, Chemother., 23: 458-464 (1983).
84. Heidelberger, G.: Fluorinated pyrimidines and their nucleosides. Handbook of Experimental Pharmacology, 32(2): 193-231 (1975).
85. Heidelberger, G. and King, D.R.: Trifluorothymidine. Pharmacol Ther., 6: 427-442 (1979).
86. Helgstrand, E., Eriksson, B., Johansson, H.C., et al.: Trisodium phosphonoformate, a new antiviral compound. Science, 201: 819-821 (1978).
87. Henderson, E.E., Long, W.K. and Ribecky, R.: Effects of nucleoside analogs in Epstein-Barr virus-induced transformation of human umbilical cord leukocytes and Epstein-Barr virus expression in transformed cells. Antimicrob. Agents, Chemother., 15: 101-110 (1979).
88. Hermann, P.E., Cookerill III, F.R.: Antiviral Agents, Symposium on antimicrobial agents-part IV. Mayo Clin. Proc., 62: 1108-1115 (1987).
89. Hirsch, M.S. and Swartz, M.N.: Antiviral agents. N. Eng. J. Med., 302: 949 (1980).
90. Hirsch, M.S., Tolkoﬀ-Subin, N.E., Kelley, A.P. and Rubin, R.H.: Pharmacokinetics of human and recombinant leukocyte

- interferon in patients with chronic renal failure who are undergoing hemodialysis. J. Infect. Dis., 148: 335 (1983).
91. Hoffman, G.E., Neumayer, E.M. and Haff, K.P.: Mode of action of the antiviral activity of amantadine in tissue culture. J. Bacteriol., 90: 623-628 (1965).
92. Hoskins, M.: A protective action of neurotropic against viscerotropic yellow fever virus in Macacus rhesus. Am. J. Trop. Med. Hyg., 15: 675 (1975).
93. Huffman, J.M., Sidwell, R.W., Khara, G.P., Witkowski, J.T., Allen, L.B. and Robins, R.K.: In vitro effect of 1- β -D-Ribofurancoyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide (Virazole, JCN 1229) on Deoxyribonucleic acid and ribonucleic acid viruses. Anti-microb. Agents, Chemother., 3: 235-241 (1973).
94. Isaacs, A. and Lindenmann, J.: Virus interference I. The interferon. Proc. Roy. Soc. Sec. B147: 258 (1957).
95. Aspets, E., Melnick, J.L. y Adelsberg, E.A.: Manual de Microbiología Médica. 12a. ed. Trad. Cast. El Manual Moderno, S.A., México, 1977.
96. Juel-Jensen, B.E., MacCallum, F.O., Mackenzie, A.M.F. and Pike, M.C.: Treatment of zoster with idoxuridine in diethyl sulfoxide. Results of two double-blind controlled trials. Br. Med. J., 5: 776 (1970).
97. Kates, J.R. and McAwlan, B.R.: Messenger RNA synthesis by a "coated" viral genome. Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 52: 314 (1967).

98. Kates, J.R. and McAuslan, B.R.: Poxvirus DNA-dependent RNA polymerase. Proc. Nat. Acad. Sci., 58: 134 (1967).
99. Kato, N. and Eppers, H.J.: Inhibition of fowl plague virus by 1-adamantanamine hydrochloride. Virology, 37: 632 (1969).
100. Kaufman, H.E., Nosburn, A.B. and Maloney, E.D.: IDU therapy of herpes simplex. Arch. Ophth., 62: 583 (1972).
101. Kay, S., Bisset, J. and Marican, T.C.: Ganciclovir treatment of cytomegalovirus infections iatrogenically immunosuppressed patients. J. Infect. Dis., 156: 1016-1021 (1987).
102. Kelling, L.C., Schipper, A.I., Schermeister, I.J. and Vacik, J.P.: Effects of crude extracts of various plants on infectious bovine rhinotracheitis virus plaque production. Can. J. Vet. Res., 37(3): 215-218 (1976).
103. King, H.O.: Advances in antiviral chemotherapy. JAYMA, 185(10): 1115-1117 (1984).
104. Klauber, A. and Ottaway, E.: Acyclovir and idoxuridine treatment of herpes simplex keratitis A-double blind clinical study. Acta Ophthalmologica, 60: 838 (1982).
105. Klenk, H.D., Scholtissek, C. and Rott, R.: Inhibition of glycoprotein biosynthesis of influenza virus by D-glucose. Virology, 62: 723 (1972).
106. Kobayashi, S., Nakamura, T.: Herpes cornea and IDU. Development of IDU resistance in herpes simplex virus. Ann. J. Ophthalmol., 8: 14-20 (1979).
107. Layton, D.C., Furlow, T.G. and Hager, D.: Disseminated herpes simplex virus infection in pregnancy. JAYMA, 15: 2058 (1984).

108. Lang, G., Narayan, O., House, B.T.: Prevention of malignant avian influenza by 1-adamantanamine hydrochloride. Arch. Gesamte Virusforsch., 32: 171-184 (1970).
109. Lee, M.W., Benitez, A., Goodman, I. and Baker, B.R.: Potential anticancer agents XL. Synthesis of the -anomer of 9-(D-arabinofuranosyl)- β adenine. J. Am. Chem. Soc., 92: 1648 (1970).
110. Lengyel, P.: Biochemistry of interferons and their actions. Ann. Rev. Biochem., 51: 251 (1982).
111. Lieberman, M., Pascale, A., Schafer, T.M. and Case, P.E.: Antimicrobial agents and chemotherapy. The Veterinary Record, 1: 143 (1972).
112. Litter, M.: Farmacología experimental y clínica. Sexta ed. El Ateneo Editorial, Argentina 1969.
113. Long, W.F. and Givsonya, J.: Adamantanamine and early events following influenza virus infection. Archiv. für Ges. Virusforsch., 36: 18 (1972).
114. Marin, G., Lopez, M.N., Szabuniewicz, M., Alvarez, L., et al.: A new antiviral agent (P-2) in the purpose of treatment of bovine leukemia. Ann. Rech. Vet., 9(4): 867-870 (1978).
115. Masur, H., Lang, C. and Palestine, A.: Effect of 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl) guanine on serious cytomegalovirus disease in eight immunosuppressed homosexual men. Ann. Intern. Med., 104: 41 (1986).
116. McGill, J., Mac Donald, D.B., Fall, C., McKendrick, G.D.W. and Copplestone, A.: Intravenous acyclovir in acute herpes

- zoster infection. J. Infect., 5: 157 (1983).
117. McGill, J., Torrey, P. and Walker, C.B.: Comparative trial of acyclovir and adenine arabinoside in the treatment of herpes simplex corneal ulcers. Br. J. Ophthalmol., 65: 610 (1981).
118. McLaren, G., Chen, M.S. and Chazouli, I.: Drug resistance patterns of herpes simplex virus isolates from patients treated with acyclovir. Antimicrob. Agents. Chemother., 6: 740 (1985).
119. Merigan, T.C.: Pharmacokinetics and side effects of interferon in man. Texas exp. Biol. Med., 25: 541 (1977).
120. Merigan, T.C., Rand, K.H., et al.: Human leukocyte interferon for the treatment of herpes zoster in patients with cancer. N. Eng. J. Med., 298: 981 (1978).
121. Miles, D.L., Miles, D.W., Redington, P. and Eynine, H.: A conformational basis for the selective action of ara-adenine. J. Theor. Biol., 67: 499-514 (1977).
122. Mindel, A. and Sutherland, S.: Genital herpes: the disease and its treatment including intravenous acyclovir. J. Anti-microb. Chemother., 12 (Suppl. B): 51 (1983).
123. Mohanty, S.B., Rockersan, D.B. and Tripathy, S.V.: Chemotherapeutic value of 2-Deoxy-d-Glucose in infectious bovine rhinotracheitis viral infection in calves. Am. J. Vet. Res., 41 (7): 1049-1051 (1980).
124. Mohanty, S.B. y Dutta, S.K.: Virologia Veterinaria, Ed. Iberoamericana, México, 1983.

125. Moore, E.C. and Cohen, S.S.: Effects of arabinonucleotides on ribonucleotide reduction by an enzyme system from rat tumor. J. Biol. Chem., **242**: 2116 (1967).
126. Orman, H.B. and Babluk, L.A.: In vitro and systemic effects of recombinant bovine interferon on natural cell mediated cytotoxicity in healthy and herpesvirus infected calves. Journal of Leukocyte Biology. **36** (3): 451 (1984).
127. Ooka, T., Lenoir, G. and Baillie, J.: Characterization of an Epstein-Barr virus induced DNA polymerase. J. Virol. **29**: 1-10 (1979).
128. Oski, C.H.E. and Hoover, J.E.: Hestington's Pharmaceutical Sciences, 14th. edition. Hack Publishing Company, Pennsylvania, 1979.
129. Oxford, J.E. and Galbraith, A.: Antiviral activity of amantadine. A review of laboratory and clinical data. Pharmacol. Therap. **11**: 181 (1980).
130. Panigrahi, P., Mohanty, S.B., Maheshwar, R.K. and Friedman, R.M.: Effect of cloned human interferon -2a on bovine parainfluenza 3 virus brief report. Archives of Virology. **98** (1/2): 107-115 (1988).
131. Pavan-Langston, B., Lass, J., Heffinger, M. and Odell, I.: Acyclovir and vidarabine in the treatment of ulcerative herpes simplex keratitis. Am. J. Ophthalmol. **92**: 629 (1981).
132. Pava, C.V., Harman, P.E., Wlezner, R.H. and Krom, R.A.F.: Efficacy of 9[2-hydroxy-(hydroxymethyl)oxymethyl] guanine

- (84 H7590) in the treatment of severe cytomegalovirus infection in liver and kidney transplant patients. Program of the Third European Congress of Clinical Microbiology, May 11 to 14, 1987, The Hague, the Netherlands.
133. Pearson, G.D.: The inhibition of poliovirus Replication by N-Methylisatin- β -4':4"-dibutylthiosemicarbazone. Ph.D. Thesis, Stanford University, 1968.
134. Perlund, M.A., Seyer-Hansen, E. and Ipsen, J.: Acyclovir in herpes zoster. Lancet, 2: 827 (1981).
135. Physicians' Desk Reference, (PDR) 39th edition, edited by Burkhart, R.E. Medical Economics Company, E.U. 1985.
136. Plunkett, W. and Cohen, S.S.: Increased toxicity of 9- β -D-arabinosyladenine in the presence of an inhibitor of adenosine deaminase. Ann. N.Y. Acad. Sci., 284: 91-102 (1977).
137. Peetic, B. and Bowling, J.M.: Susceptibility of clinical isolates of cytomegalovirus to human Interferon. Antimicrob. Agents Chemother., 11: 656-660 (1977).
138. Povey, R.C.: In vitro antiviral efficacy of ribavirin against feline calicivirus, feline viral rhinotracheitis virus and canine parainfluenza virus. Am. J. Vet. Res., 39: 175-178 (1978).
139. Pratt, B.W. and Fekety, R.: The Antimicrobial Drugs, Oxford University Press, USA, 1986.
140. Prentice, H.C. and Hann, I.M.: Prophylactic studies against herpes infections in severely immunocompromised patients with acyclovir. J. Infect., 4: 17 (1983).

141. Frusinier, P. and Sundaresalingam, B.: A new class of synthetic nucleoside analogues with broad spectrum antiviral properties. Nature New Biol., 244: 116-117 (1973).
142. Frusoff, W.H.: Synthesis and biological activities of iododeoxyuridine, an analog of thymidine. Biochim. Biophys. Acta., 32: 295 (1959).
143. Frusoff, W.H. and Cox, S.: Potential mechanisms of action of antiviral agent. Fed. Proc., 32: 1679-1687 (1974).
144. Reichman, R.C., Hadger, G.J., Guinan, M.E., Nahatax, D.J., Kenney, R.E., Davis, L.G., Ashikaga, T. and Dolia, H.: Topically administered acyclovir in the treatment of recurrent herpes simplex genitalis: a controlled clinical trial. J. Infect. Dis., 147: 334 (1983).
145. Reines, D.E. and Gross, A.P.: Antiviral agents. Medical Clinics of North America., 72(3): 691-715 (1988).
146. Reyes, P. and Heidelberger, C.: Fluorinated pyrimidines XXVI. Mammalian thymidylate synthetase: its mechanism of action and inhibition by fluorinated nucleotides. Mol. Pharmacol., 1: 14 (1975).
147. Ross, A.H., Julia, A. and Balakrishnan, C.: Toxicity of adenine arabinoside in humans. J. Infect. Dis., 133: A192 (1976).
148. Sacks, S.L., Scallard, G.H., Follard, R.H., Gregory, F.B., Robinson, L. and Merigan T.C.: Antiviral Treatments of chronic hepatitis B virus infection: pharmacokinetics and side effects as interferon and adenine arabinoside alone and in combination. Antimicrob. Agents. Chemother., 21: 93 (1982).

149. Samuel, G.E. and Ferris, D.A.: Mechanism of interferon inducing activity of a new glutarimide antibiotic, 9-methylstreptimidone. Antimicrob. Agents Chemother., 10: 14-19 (1976).
150. Sarai, R., Ambinder, R.F., Burns, W.H., Angelopoulos, C.M., Griffin, D.E., Burke, P.J. and Lietman, P.S.: Acyclovir prophylaxis against herpes simplex virus infection in patients with leukemia. Ann. Int. Med., 98: 773 (1983).
151. Sauer, G., Antmann, E., Maiber, K., Knapp, A., Müller, K., Hummel, K. and Scherm, A.: DNA and RNA virus species are inhibited by xanthates, a class of antiviral compounds with unique properties. Proc. Natl. Acad. Sci., 81: 3263-3267 (1984).
152. Schabel, F.M. and Montgomery, J.A.: Purines and Pyrimidines. In: International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics (section 61, vol 1). Pergamon Press, New York, 1972
153. Schlegel, R., Dickson, R.E., Willingham, M.C. and Pastan, I.H.: Amantadine and dancyclofenevirine inhibit vesicular stomatitis virus uptake and receptor mediated endocytosis of macroglobulin. Proc. Natl. Acad. Sci., 79: 2291 (1982).
154. Schwab, R.S., Poskonzer, D.C., England, A.C. and Young, R.E.: Amantadine in Parkinson's disease. review of more than two years' experience. J.A.M.A., 222: 792 (1972).
155. Schwarz, P.M., Shipman, G.Jr. and Broach, J.G.: Antiviral activity of arabinosyladenine and arabinosyl-hypoxanthine in herpes simplex virus-infected KB cells: Selective inhibition of viral deoxyribonucleic acid synthesis in the presence

- of an adenosine deaminase inhibitor. Antimicrob. Agents Chemother., 10: 64 (1976).
156. Schwert, A., Pastoret, P.P., Vindavogel, H., Leroy, F., Aguilar-Sotelo, A. and Odart, M.: Comparison of the effect of trisodium phosphonoformate on the mean plaque size of pseudorabies virus, infectious bovine rhinotracheitis virus and pigeon herpesvirus. J. Comp. Path., 70: 425-433 (1980).
157. Scott, G.H., Stephen, E.L. and Berends, R.P.: Activity of amantadine, rimantadine and ribavirin against swine influenza in mice and squirrel monkeys. Antimicrob. Agents Chemother., 13: 284-288 (1978).
158. Shanley, J.D., Morningstar, J., Jordan, C.M.: Inhibition of murine cytomegalovirus lung infection and interstitial pneumonia by acyclovir and 9-(1-2-dihydroxy-2-propoxymethyl) guanine. Antimicrob. Agents Chemother., 28: 172 (1985).
159. Shanon, W.M.: Adenine arabinoside: antiviral activity in vitro. In: Adenine Arabinoside: An Antiviral Agent, edited by: Pavan-Larocca, D., Buchanan, R.A. and Alford, C.A. Raven Press, New York, 1975.
160. Shaw, R., Marquis, C. and May, J.T.: Bovine herpes mammillitis therapy. Veterinary Record, 119(17): 436 (1986).
161. Shopp, G.H., Bendikir, P.S. and Miranda, P.: Activity of 9-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl) ethoxymethyl) guanine in the treatment of cytomegalovirus pneumonia. Ann. Int. Med., 103: 368 (1985).

162. Shioza, H., Jones, D.B. and Schaffner, C.P.: Potential role of amphotericin B Methyl ester in the prevention and therapy of herpetic keratitis. Trans. Ophthalmol. Soc. Vik. **97**: 318-323 (1977).
163. Shipman, G.Jr., Smith, S.H., Carlson, R.H. and Drach, J.C.: Antiviral activity of arabinosyladenine and arabinosylhypoxanthine in herpes simplex virus-infected KB cells: selective inhibition of viral deoxyribonucleic acid synthesis in synchronized suspension cultures. Antimicrob. Agents, Chemother. **7**: 120 (1978).
164. Sidwell, R.W.: Ribavirin: A broad spectrum antiviral having clinical usefulness. in: New Trends in Microbiology, 367-400 Edited by: Likar, M. Society of Yugoslav Microbiologists, Ljubljana, Yugoslavia, 1977.
165. Sidwell, R.W., Allen, L.B., Huffman, J.H., Witkowski, J.T. and Simon, L.N.: Effect of 1- β -D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide (ribavirin) on friend leukemia virus infections in mice. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **148**: 854-858 (1975).
166. Sidwell, R.W., Allen, L.B., Khare, G.P., Huffman, J.H., Witkowski, J.T., Simon, L.N. and Robins, R.K.: Effect of 1- β -D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide (virazole, ID# 1229) on herpes and vaccinia keratitis and encephalitis in laboratory animals. Antimicrob. Agents, Chemother. **3**: 242-246 (1973).
167. Sidwell, R.W., Huffman, J.H., Khare, G.P., Allen, L.B., Witkowski, J.T. and Robins, R.K.: Broad spectrum antiviral activity of virazole: 1- β -D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carbox-

- side. Science, 177: 705-706 (1972).
168. Sidwell, R.W., Robins, R.K. and Hillyard, I.W.: Ribavirin: An antiviral agent. Pharmacol. Ther., 5: 123-146 (1979).
169. Sidwell, R.W., Simon, L.R., Witkowski, J.T. and Robins, R.K.: Antiviral activity of virazole: Review and structure-activity relationships. In: Progress in Chemotherapy, 889-902. Edited by Dakos, G.K. Athens, Hellenic Society for Chemotherapy, 1974.
170. Seeb, D.F., Marcia, J.C., Verheyden, J.P.H. and Mathews, T.R.: Anti-herpesvirus activity of the acyclic nucleoside 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl) guanine. Antimicrob. Agents, Chemother., 23: 676 (1983).
171. Smith, R.A.: Mechanisms of action of ribavirin. In: A broad Spectrum Antiviral Agent. Edited by: Smith, R.A., Kirkpatrick, W. 99-118 Academic Press, London New York, 1980.
172. Smith, R.A., Sidwell, R.W. and Robins, R.K.: Antiviral mechanisms of action. Ann. Rev. Pharmacol., 20: 359 (1980).
173. Spruance, S.L., Krusner, G.G., Mac Calman, J., Overall, J.C. and Klauber, M.R.: Treatment of recurrent herpes simplex labialis with levamisole. Antimicrob. Agents, Chemother., 15: 662-665 (1979).
174. Stewart, W.E. II: The Interferon System. 2nd. ed. Springer-Verlag, New York, 1981.
175. Straus, S.E., Takiff, H.E., Seidlin, M., Bachrach, S., et al.: Suppression of frequently recurring genital herpes: a placebo-controlled double blind trial of oral acyclovir. N. Eng. J. Med., 310: 1545 (1983)

176. Streeter, D.O., Wickowski, J.T., Khare, G.P., Sidwell, R.M., Bauer, R.J., Robins, R.K. and Simon, L.R.: Mechanism of action of 1- β -D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide (virastat) a new broad-spectrum antiviral agent. Proc. Natn. Acad. Sci., 70: 1174-1178 (1973).
177. Tama, I. and Caliquir, C.A.: 2-(α -Hydroxybenzyl) benzimidazole and related compounds. In International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics (section 61, Vol. 1). Pergamon Press, 1972.
178. Tamin, H.M. and Mizutani, S.: RNA-dependent DNA polymerase in virions of Rous sarcoma virus. Proc. Nat. Acad. Sci. US., 77: 1211 (1980).
179. The Merck Index, 9th. edition, edited by: Windholz, M., Budavari, S., et al., Merck & Co. USA, 1976.
180. Tene, H. and Heidelberger, C.: Fluorinated pyrimidines XLIV. Interaction of 5-trifluoromethyl-2'-deoxyuridine 5'-triphosphate with deoxyribonucleic acid polymerases. Mol. Pharmacol., 2: 783 (1973).
181. Torrance, P.F. and Clercq, E.: Interferon induction by nucleic acids: structure-activity relationships. In: Interferons and Their Applications. Edited by: Cane, P.E. and Carter, W.A. 233-258. Springer-Verlag, New York, 1984.
182. Totsis, P., Huang, A.S.: Effect of ribavirin on macromolecular synthesis in vesicular stomatitis virus-infection cells. Antimicrob. Agents, Chemother., 29: 1010 (1985).
183. Tyrrell, D.A.J.: Interferons and their clinical value. Rev. Infect. Dis., 9: 243 (1987).

184. Usuda, M. and Heidelberger, C.: Fluorinated pyrimidines XXXI. Mechanisms of inhibition of vaccinia virus replication in HeLa cells pyrimidine nucleosides. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 120: 24 (1969).
185. Van Voris, L.P., Bartram, J. and Hayden, G.F.: Pharmacokinetics of amantadine and rimantadine. Am. Soc. Microb., 421-423 (1984)
186. Van Voris, L.P., Betts, R.F., Hayden, F.G., Christess, W.A. and Douglas, R.J.Jr. Successful treatment of naturally occurring influenza A/USSR/77 H1N1. J. Am. Med. Assoc., 245: 1128-1131 (1981).
187. Vengris, V.E., Stellar, B.G. and Picha, P.M.: Interferon externalization by producing cell before induction of antiviral state. Virology., 65: 410 (1975).
188. Vernier, V.G., Harmon, J.B., Stump, J.M., Lynch, T.E., Marvel, J.F. and Saith, D.H.: The toxicologic and pharmacologic properties of amantadine hydrochloride. Toxic Appl. Pharmacol., 15: 642 (1979).
189. Vilcek, J.: Fundamentals of virus structure and replication. In: Antiviral Agents and Viral Diseases of Man. Edited by: Galasso, G.J., Perigan, T.C. and Buchanan, R.A. 1-36. New York, Raven Press, 1979.
190. Wafule, J.S., Masway, H.M., Mbugua, N. and Ikeri, B.G.: Effect of phosphonoacetic acid on the in vitro replication of the herpesvirus of malignant catarrhal fever. Bulletin of Animal Health and Production in Africa., 15(3): 215-217 (1967).

191. Walker, J.S., Stephen, E.L. and Spertzel, R.O.: Small particle aerosols of antiviral compounds in treatment of type A influenza pneumonia in mice. J. Infect. Dis., 133 (suppl): 140-144 (1976).
192. Weller, I.V.D., Carrono, V., Fowler, M.J.P., et al.: Acyclovir in hepatitis B antigen-positive chronic liver disease: inhibition of viral replication and transient renal impairment with IV bolus administration. J. Antimicrob. Chemother., 11: 223 (1983).
193. White, C.: The prospects for antiviral chemotherapy in veterinary medicine. The Veterinary Record., 108: 125-126 (1981).
194. Whitley, R.J., Alford, C.A. and Hirsch, M.S.: Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. N. Eng. J. Med., 314: 144 (1986).
195. Whitley, R.J., Ch'ien, L.T., Dolin, R., Galasso, G.J., Alford, C.A. and The Collaborative Study Group: Adenine Arabinoside therapy of herpes zoster in the immunosuppressed. N. Eng. J. Med., 294: 1170 (1976).
196. Whitley, R.J., Soong, S., Dolin, R., Galasso, G.J., Ch'ien, L.T., Alford, C.A. and The Collaborative Study Group: adenine arabinoside therapy of biopsy-proved herpes simplex encephalitis. N. Eng. J. Med., 292: 290 (1977).
197. Whitley, R.J., Soong, S.J., Hirsch, M.S., Warcher, A.W., Dolin, R., Galasso, G., Bunnick, J.K., Alford, C.A. and The NIAID Collaborative Antiviral Study Group: herpes simplex encephalitis. vidarabine therapy and diagnostic problems.

N. Engl. J. Med., 304: 313 (1981).

198. Wood, T.R.: Methods useful in evaluating 1-adenantanamine hydrochloride. A new orally active synthetic antiviral agent. Ann. New York Acad. Sc., 130: 419 (1965).
199. Young, B.J., Patterson, A. and Radenscroft, T.: A randomized double-blind clinical trial of acyclovir (Zovirax) and adenine arabinoside in herpes simplex corneal ulceration. Br. J. Ophthalmol., 66: 361 (1982).

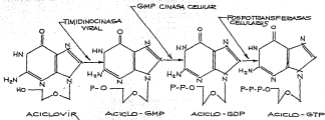
Figura 1. Ciclo de replicación viral. Modificado de Pearson (133).



PR forma replicativa

RI replicación intermedia

Figura 9. Secuencia de la fosforilación del aciclovir. Adaptado de Ellen (93).



Cuadro 1. Fármacos antivirales que se han reportado como útiles en Medicina Veterinaria: el grupo al que pertenecen y su mecanismo de acción. Adaptado de Neuman, et al. 1991.

GRUPO	FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN	EFECTIVIDAD
A) Inhibidores de nucleosídeos. B) Inhibidores de proteínas.	Idoxuridina (análogo de la timidina).	(74.000)	Queratitis herpética en conejos (77.084) Meningitis herpética bovina (81)
	Trifluoridina (análogo de la timidina)	(100)	IRA, fiebre catarral, meningitis herpética (81)
	Aciclovir (análogo de guanina)	(10.52)	IRA, fiebre catarral, meningitis herpética (103.145)
	Ganciclovir (análogo de guanina).	(145)	Neumonitis en animales (158)
	Famciclovir (análogo de guanina).	Inhibe a la timidina-sintetasa deshidroquasa interfiriendo en la síntesis de ADN viral. (13.141.376)	Fiebre aftosa (44) Encefalitis viral (46) Herpes a la piel (24)
	Ficlovirina (análogo de adenina).	Se incorpora al ADN inhibiendo a la RNA polimerasa viral (97.128.114)	Meningitis herpética bovina (84)
Antisense (oligonucleótidos).	Actúa en el RNA polimerasa celular II e interfiere con los productos de la transcripción. (16)	Influenza A equina (203.18) Influenza A en peces (138)	

Cuadro I. (Continuación)

GRUPO	FARMACO	MECANISMO DE ACCIÓN	ENFERMEDAD
			Encefalitis vesicular (109)
	Remantadina (antiviral de la amantadina)	Actúa al ARN polimerasa celular y a inhibe a los productos de la transcripción. (119)	Encefalitis A en humanos. (191)
Proteína animal	Interferón	Inhibe la creación del ARN mensajero. (157, 169)	Epidemiología (183) Est. de Anjanly y 188 (74)
Antígenos del grupo A	Acido pentonocármico.	Inhibe a la DNA polimerasa (14, 177).	Queratitis herpética (82) Queratitis herpética en conejos. (79) Fiebre catarral nasal. (190)
	Acido pentonocármico.		Herpesvirus de palomas. (186) Est. de Anjanly y 188. (88)
Derivado de nucleótidos	Impridiazol	Inhibe la síntesis de ARN por interacción con los ribosomas. (19, 173)	Herpes virus en humanos (17) Escarlatina por herpes simple en hamsters (72)
Inhibidor de la glucosa	2-Desoxy-Desglucosa.	Interfiere con la síntesis de glicoproteínas específicas del virus. (124)	Queratitis herpética en conejos. (63) Queratitis y queratoconjuntivitis

cuadro 1. (continuación)

SUERO	FARMACO	MECANISMO DE ACCIÓN	EFECTOS
			vicia bovina (113); vicia resplandeciente vicia aluvial bovina (114)
	P-3	Todavía no está claro su mecanismo de acción pero se cree que inhibe la actividad viral (114)	Leucemia bovina (114)
Antibióticos y antimetabólitos fer- méticos.	Doxiciclina	Coagulación de proteínas. No es útil para enfermedades sistémicas. (11)	Síndrome vesicular del cerdo y parainfluenza swine flu (11)
Inmunización in- yectada	Malvacina		Ectoparásitos y síndrome y Oxalis (11)
Bacterias de la familia Lepto- spirillaceae	<u>Lactobacillus</u> <u>acidophilus</u>	Inmunización, afecta <u>la vida</u> únicamente.	Diarrea viral bovina (11)
Planta de la fa- milia Boraginaceae.	<u>Marrubium</u> <u>maritimum</u>		Mucosidad viral equina e INA (11)
Sal de bismuto	Subsalicilato de bismuto		Diarrea bovina (11)
Fungicidas	nystatin		Epilomatosis viral bovina (11)

Cuadro 3. Enfermedades susceptibles a ser tratadas con aciclovir, su vía de administración, dosis y los resultados obtenidos. Adaptado de Pratt (1999) y Wilson (1991).

ENFERMEDAD	VIA DE ADMIN.	RESULTADOS	REFERENCIAS
Herpes simple por herpes simple.	Ungüento oftálmico.	Superior a 10% y equivale en eficacia a vidarabina y trifluoridina.	36,113,124,131,139.
Herpes labial.	Ungüento	Resaparecen rápidamente las lesiones.	34
Herpes genital	Ungüento al 5% 5 veces al día durante 10 días.	En pacientes recurrentes reduce el tiempo de infección pero el dolor y las lesiones sólo se reducen poco en pacientes con un ataque inicial de la enfermedad.	37,68,144
	Oral 200mg 5 veces al día durante 10 días.	En los ataques iniciales se reduce la frecuencia de nuevas lesiones, su duración y la severidad de los signos clínicos. Sin embargo, no previene nuevos ataques en pacientes recurrentes.	21,68
	Intravenoso 5mg/kg tres veces al día durante 10 días.	En el inicio de la enfermedad reduce considerablemente la aparición de nuevas lesiones y su duración así como de los síntomas en general.	69,175
	Intravenoso	Proporciona una profilaxis efectiva en pacientes inmunocomprometidos.	79,182,183
Tracofalitis por herpes simple.	Intravenoso 10mg/kg tres veces al día durante 10 días.	Buenos resultados comparado con vidarabina, el aciclovir muestra una menor toxicidad y mortalidad.	88,122
Varicela Zoster	Intravenoso 3.3-10 mg/kg tres veces al día durante 10 días.	Detiene el progreso de la enfermedad en pacientes inmunocomprometidos y acelera la recuperación en pacientes adultos inmunocompetentes.	8,10,21,68,116,118

Cuadro 3. (Continuación)

ENFERMEDAD	VIA DE ADON.	RESULTADOS	REFERENCIAS
Hepatitis B viral.	Intravenosa	A altas dosis se sugiere que inhibe la replicación del virus.	131
Infecciones virales en beridos		Se sugiere, aunque no hay datos sobre sus resultados.	134

Cuadro 3. Virus ADN y ARN que afectan a los animales y que son sensibles al efecto de la ribavirina in vitro o in vivo. Adaptado de Sidwell, et al (1981).

VIRUS DNA		VIRUS RNA	
<u>In vitro</u>	<u>In vivo</u>	<u>In vitro</u>	<u>In vivo</u>
Adenovirus 1 (167)	Aborto equino en hamster (164)	parainfluenza III (165)	parainfluenza III en hamster (166)
Herpes 1 (45,167)	Herpes 1 en conejo, hamster y ratón. (163,166,167)	estomatitis vesicular. (93,166)	fiebre aftosa en ratón. (169)
Herpes 2 (45,93)	Herpes 2 en ratón. (1)	enfermedad de Newcastle. (93)	
Enfermedad de Marek (31)	Enfermedad de Marek en pollo. (21)		
Rinotraqueítis infecciosa bovina (32)			
Rinotraqueítis felina. (138)			

Cuadro 4. Enfermedades potencialmente tratables con lactulósido en humanos y sus enfermedades análogas en bovinos. Adaptado de Klasing, et al., 1991.

	EN HUMANOS	EN BOVINOS
Infecciones de alta incidencia y baja mortalidad.	Herpes simple labial	Rinotraqueítis infecciosa bovina
	Rinorrea	Fiebre catarral maligna
	Parainfluenza	Nasulitis herpética bovina
	Tiña respiratoria crónica	Enfermedad respiratoria aguda por BHV-1
	Adenovirus	Parainfluenza bovina 3 (PI3)
	Coronavirus	Enfermedad respiratoria crónica bovina
	Varicela Zoster	
	Cuicacivirus	Enfermedad respiratoria y sistémica por adenovirus.
	Dengue	Diarrea neonatal bovina por coronavirus
	Influenza	
Infecciones de baja incidencia y alta mortalidad.	Saliva	Saliva bovina
	Encefalitis por herpes simple	Enfermedades herpéticas.
	Virus de Marburg.	
	Encefalitis equina venezolana, del este y oeste.	
	Serpentina tipo B	

Cuadro 4. (Continuación)

	EN HUMANOS	EN BOVINOS
<p>Infecciones severas en pequeñas subpoblaciones, en individuos inmunodeprimidos, en defectos en la resistencia del hospedador, en tumores cancerosos, en individuos no vacunados y en el neonato.</p>	<p>Herpes simple Varicela zoster Citomegalovirus Sarampión Poliovirus Hepatitis</p>	<p>Enfermedades herpéticas bovinas Infertilidad por Citomegalovirus.</p>
<p>Infecciones persistentes leves.</p>	<p>Sarampión Leucoencefalopatías multifocales. Enfermedad de Creutzfeldt Jakob.</p>	

Anexo I. Sustancias que inducen la formación de interferón.

Adaptado de Clercq. (31)

INDUCTORES DE INTERFERON TIPO I (IFN- α y IFN- β)

I MICROORGANISMOS

- Virus (incluyendo de animales, bacterias, hongos, micoplasmas, insectos y plantas).
- Clamidas (Trachomona, Psittacosis)
- Rickettsias (ej: Coxiella burnetii)
- Micoplasmas
- Bacterias (ej: Brunella abortus)
- Protozoarios (ej: Toxoplasma gondii)

II COMPONENTES MICROBIANOS

- Doble cadena de ARN (de virus como: reovirus o de células infectadas por virus como: células L de ratón infectadas con mengovirus).
- Glicoproteínas de superficie (de envolturas virales como: hemaglutininas de virus sendai).
- Endotoxinas, lipopolisacáridos (de bacterias como: Escherichia coli, Brucella abortus).
- Antibióticos como: cicloheximida, 9-acetilstreptimidona (de Streptomyces spp).

III COMPUESTOS SINTÉTICOS DE ALTO PESO MOLECULAR (poliencas)

- Policarboxilatos ej: copolímero (éster divinílico de anhídrido maleico)
- Polisulfatos (polivinilsulfato)
- Polifosfatos (fosfato dextrano)
- Polinucleótidos, homopoliribonucleótido duplex ej: ácido polinucleico policitidílico.

IV COMPUESTOS SINTÉTICOS DE BAJO PESO MOLECULAR

- Derivados del fluoreno y de la fluorenona, ej: tirolona
- Derivados de la antraquinona
- Derivados de la pirazo (3,4-b) quinolona

Cuadro 5. (Continuación).

- Derivados de la acridina
- Derivados de la propanediamina
- Derivados de las pirimidinas

INDUCTORES DE INTERFERON TIPO II (IFN- β)

- Agentes estimulantes de los linfocitos T ó B
- Mitógenos (flicohemagglutinina, concanavalina A)
- Cultivos mixtos de linfocitos
- Anticuerpos antilinfocitos
- Antígenos específicos como: enterotoxina A estafilocócica, toxide tétnico toxide de la difteria, estreptolisina-O,