



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

11212
19 2oj

CENTRO DERMATOLÓGICO .
PASCUA
SECRETARIA DE SALUD .

MEXICO D.F. 1989.

TRATAMIENTO DEL
HERPES ZOSTER CON
FACTOR DE TRANSFERENCIA.

TESIS DE POSTGRADO EN
DERMATOLOGIA, LEPROLOGIA
Y MICOLOGIA .

DR. JESUS HECTOR GALINDO GURROLA.

ASESORES: DRA PATRICIA SUCHIL-VILLEGAS.

DR LUIS PADIERNA OLIVOS.

TESIS CON
FALLA DE GRADO

BERNANDO LATAPI DRA. OBDULIA RODRIGUEZ R
PROFESOR DEL CURSO DIRECTORA DEL C.D.P.

DR. JOSE ALVARO FERNANDEZ H72
JEFE DE ENSEÑANZA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

I N D I C E .

Introducción.....1

Historia del herpes zoster.....2

Epidemiología del virus varicela-zoster.....5

Epidemiología del herpes zoster.....8

El virus varicela-zoster.....12

- El ADN del virus varicela-zoster.....15

- Enzimas inducidas por el virus varicela-zoster.....16

- Proteínas y polipéptidos específicos del virus V-Z.....16

- Herpes zoster y herpes simple.....18

- Potencial oncogénico del virus varicela-zoster.....19

Patogénesis del herpes zoster.....20

Manifestaciones clínicas del herpes zoster.....31

Complicaciones del herpes zoster.....34

Herpes zoster en inmunodeprimidos.....40

Histopatología.....42

Diagnóstico clínico de herpes zoster.....48

Diagnóstico por laboratorio.....49

Tratamiento.....54

- Manejo con fármacos. Estudios no controlados.....54

- Inmunización pasiva.....56

- Manejo con fármacos. Estudios controlados.....57

- El interferón.....65

El factor de transferencia.....68

- Estructura del factor de transferencia.....70

- Tratamiento de infecciones por herpesvirus con factor de
transferencia.....77

Hipótesis.....	80
Objetivos.....	81
Material y métodos.....	82
- Métodos estadísticos.....	85
Hoja de recolección de datos.....	86
Información que se proporciona a los pacientes con herpes zoster.....	87
Resultados del estudio clínico.....	88
Resultados del estudio inmunológico.....	105
- Estudio inmunológico al inicio.....	105
- Linfocitos T.....	105
- Linfocitos T cooperadores.....	106
- Linfocitos T supresores.....	106
- Relación CD4/CD8.....	107
Linfocitos B.....	108
Intradermorreacciones.....	109
Resultados del estudio inmunológico a las 2 semanas des- pués de la aplicación del factor de transferencia.....	110
- Linfocitos T.....	110
- Linfocitos T cooperadores.....	110
- Linfocitos T supresores.....	112
- Relación CD4/CD8.....	112
- Linfocitos B.....	114
Resultados de las pruebas de reactividad cutánea a las 2 semanas después de la aplicación de factor de transferencia.....	115
Complicaciones.....	117
Efectos secundarios.....	120

Discusión.....	121
Conclusiones.....	125
Bibliografía.....	126

INDICE DE GRAFICAS .

GRAFICA # 1.- Evolución de las lesiones cutáneas.....	95
GRAFICA # 2.- Evolución del dolor.....	99
GRAFICA # 3.- Evolución global.....	103
GRAFICA # 4.- Linfocitos T.....	105
GRAFICA # 5.- Linfocitos T cooperadores.....	106
GRAFICA # 6.- Linfocitos T supresores.....	107
GRAFICA # 7.- Relación CD4/CD8.....	108
GRAFICA # 8.- Linfocitos B.....	108
GRAFICA # 9.- Linfocitos T dos semanas después.....	110
GRAFICA # 10.-Linfocitos T cooperadores dos semanas después.....	112
GRAFICA # 11.-Linfocitos T supresores dos semanas después.....	113
GRAFICA # 12.-Relación CD4/CD8 dos semanas después.....	113
GRAFICA # 13.-Linfocitos B dos semanas después.....	114

INDICE DE TABLAS .

Tabla # 1.- Grupo Control.....	89
Tabla # 2.- Grupo manejado con factor de transferencia.....	90
Tabla # 3.- Resultados del estudio inmunológico a las dos semanas después de la aplicación del factor de transferencia.....	111

INDICE DE FIGURAS .

Figura # 1.- Fotografía por microscopía electrónica del virus varicela-zoster.....	12
Figura # 2 .-Nucleocapside del virus varicela-zoster.....	13
Figura # 3.- Corte histopatológico de una lesión cutánea de herpes zoster.....	43
Figura # 4.- Corte histopatológico de una lesión cutánea de herpes zoster.....	45
Figura # 5.- Corte histopatológico de una lesión cutánea de herpes zoster.....	47
Figura # 6.- Frotis de Tzanc.....	50
Figura # 7.- Modelo estructural del factor de transferencia..	71
Figura # 8.- Herpes zoster. Bulas hemorrágicas.....	91
Figura # 9.- Neuritis cubital por herpes zoster.....	117
Figura # 10.-Afección ocular por herpes zoster oftálmico.....	118
Figura # 11.-Ptosis palpebral por herpes zoster.....	119
Figura # 12.-Cicatrices queloides por herpes zoster.....	120

INDICE DE CASOS CLINICOS.

Caso clinico #1.....	92
Caso clinico #2.....	94
Caso clinico #3.....	96
Caso clinico #4.....	98
Caso clinico #5.....	100
Caso clinico #6.....	102
Caso clinico #7.....	104
Caso clinico #8.....	116

I N T R O D U C C I O N .

La varicela y el herpes zoster son entidades clínicas diferentes y bien definidas ocasionadas por un agente común, el virus varicela zoster: un miembro de la familia de los herpesvirus. La varicela se caracteriza por una erupción diseminada de aspecto polimorfo constituida por eritema, pápulas, vesículas, pústulas, costras y cicatrices. Su característica distintiva es su rápida diseminación centrifuga a partir de la cabeza y la coexistencia de lesiones en diferente estadio de evolución. Cursa con fiebre moderada y sin dolor; no deja secuelas. En cambio, el herpes zoster es una erupción localizada a un dermatoma constituida por vesículas y pústulas, intensamente dolorosa y que puede dejar secuelas graves. La diferencia entre estas dos enfermedades es debida a distintas circunstancias de infección y a que afecta a huéspedes diferentes.

En el huésped normal el herpes zoster es una infección autolimitada que cursa con una mínima mortalidad directa. La erupción es precedida durante 1 a 3 días por dolor neurálgico en el dermatoma afectado. Las nuevas lesiones continúan apareciendo durante 2 a 4 días. Estas lesiones evolucionan más lentamente hacia la resolución que las de la varicela. Las lesiones se encuentran en 7 a 10 días y cicatrizan en 2 semanas aproximadamente. La complicación más frecuente es la neuralgia postherpética. Esta se presenta en 33% de las personas mayores de 60 años de edad. La neuralgia postherpética es particularmente frecuente en casos de zoster oftálmico y en pacientes inmunodeprimidos. La mortalidad en el herpes zoster se encuentra relacionada con el fracaso de las defensas del huésped para limitar la replicación y diseminación viral; se presenta casi exclusivamente en pacientes inmunodeprimidos (1).

HISTORIA DEL HERPES ZOSTER.

La palabra "herpes" ha sido empleada en medicina desde los tiempos de Hipócrates. La palabra deriva del griego ERPEIN y significa arrastrarse o insinuar. Originalmente se utilizó para denominar lesiones cutáneas que se diseminan como cancer, noma o erisipela. El término quizá es más apropiado para tales padecimientos que para lo que actualmente se conoce como herpes.

Se acredita a Richard Morton por etiquetar como "herpes" a lesiones en cara asociadas a fiebre en 1694. El hizo notar que Aetius de Amida (550 D.C.) cita a Herodoto, un médico romano del año 100 A.D. como el primero en hacer la descripción del herpes labial. Fueron referidas como "erupciones que aparecen cerca de la boca durante el climax de una fiebre simple". (2)

La sistematización de términos médicos dió principio con los nosologistas de la segunda mitad del siglo XVIII. Empleando este método, Bateman describió con precisión al herpes zoster, herpes labial y herpes prepucial entre las seis especies del genero "herpes". Poco se avanzó sobre la clasificación de Bateman hasta finales del siglo XIX cuando se separó al herpes zoster de las otras infecciones herpéticas. (3)

Si bien, el herpes zoster ha sido reconocido como entidad clínica individual desde tiempos antiguos, la varicela, en cambio, fue confundida con el sarampión hasta mediados del siglo XIX (4). Se acredita a Heberden la diferenciación entre varicela y sarampión en el año de 1767; pero después de un siglo, en 1892, eminencias como Osler encontraban necesario hacer énfasis en que las dos enfermedades tenían una etiología diferente.

La naturaleza infecciosa de la varicela fue demostrada por Steiner en 1875; él logró la transmisión de la enfermedad mediante la inoculación del líquido de las vesículas de varicela a voluntarios sanos. (5)

Tysser es acreditado con la descripción de la histopatología de las lesiones cutáneas de la varicela en 1906. El notó la existencia de células gigantes multinucleadas características y la presencia de cuerpos de inclusión

intranucleares. No fue sino hasta 1952 en que Weller y Stoddard logran el aislamiento y propagación del virus a partir del líquido de las vesículas de la varicela en cultivos de tejidos (6).

La relación que existe entre herpes zoster y varicela fue apreciada por primera vez por Von Bokay en 1888, al encontrar que los niños susceptibles adquirían varicela después de haber estado en contacto con pacientes que padecían herpes zoster. Esto fue corroborado cuando Lipschutz describió que las lesiones cutáneas de herpes zoster son idénticas histopatológicamente a las de la varicela, que habían sido estudiadas previamente por Tyzzer.

En la década de 1930-1940, los estudios serológicos demostraron que los antígenos derivados de las vesículas y las costras de la varicela y herpes zoster reaccionan igualmente bien a las pruebas de fijación del complemento con suero de pacientes convalescientes de cualquiera de las dos enfermedades (8).

Fue únicamente con el aislamiento y la propagación in vitro de los agentes etiológicos de la varicela y el herpes zoster, que se pudo demostrar irrefutablemente la etiología común de las dos enfermedades.

En 1943, Rusza descubre al virus varicela-zoster en estudios de microscopía electrónica de la secreción que se obtiene de las vesículas de la varicela (14).

Weller y colaboradores encontraron que los virus aislados de pacientes con varicela y herpes zoster son idénticos en lo que concierne a sus características físicas, biológicas e inmunológicas (7). La identidad ha sido corroborada posteriormente en numerosos estudios.

La implicación neurológica de la distribución segmentaria de las lesiones del herpes zoster fue reconocida en 1831 por Richard Bright. Los cambios inflamatorios en el ganglio sensitivo correspondiente y en

el nervio espinal fueron descritos por primera vez por Von Barenprung en 1862. Los conceptos definitivos están descritos en el trabajo clásico de Head y Campbell en 1900, los cuales hicieron una publicación detallada de estudios en autopsias de 21 pacientes con herpes zoster además de observaciones clínicas en 450 pacientes con la enfermedad. En este estudio se hace una descripción ilustrada de los cambios patológicos y microscópicos; incluyendo la infiltración linfocítica, hemorragias focales y destrucción neuronal en los ganglios sensoriales, la degeneración de las fibras nerviosas sensitivas provenientes de las neuronas periféricas afectadas desde el nivel de la piel, con lesiones hasta la médula espinal y en cerebro, así como la fibrosis residual de los ganglios y neuronas afectados. La correlación de sus observaciones clínicas y patológicas en detalle permitió a Head y Campbell la elaboración de mapas de las porciones de piel inervadas de cada uno de los ganglios sensitivos llamados dermatomas. Sus hallazgos han sido confirmados posteriormente en un gran número de estudios subsecuentes (10).

En algunos de estos estudios, mediante el empleo de nuevas tecnologías que incluyen microscopía electrónica y tinción de anticuerpos fluorescentes, se logra demostrar la presencia de partículas virales y antígenos virales dentro de las neuronas y células satélites de los ganglios sensitivos y nervios sensitivos periféricos en etapas tempranas del padecimiento.

Estas observaciones en conjunto indican que en el herpes zoster la infección activa de las neuronas sensitivas precede a la afección de la piel(1).

EPIDEMIOLOGIA DEL VIRUS VARICELA-ZOSTER.

La exposición al virus varicela-zoster (VVZ) es casi universal. La infección por VVZ es un acontecimiento que le sucede a la mayoría de las personas antes de llegar a la edad adulta. El huésped natural para el VVZ es el ser humano y no existen datos para suponer la existencia de vectores.

El porcentaje de personas seroconversoras en áreas urbanas se aproxima al 100% a la edad de 60 años. En las regiones templada de países desarrollados la varicela es una enfermedad de la infancia. En los EEUU el 32% de los casos se presentan entre el primer y el cuarto año de edad y el 50% de los casos se presentan entre los 5 y 9 años de edad.

En los países semitropicales y tropicales, la varicela se presenta en edades posteriores y las mujeres en edad de gestación a menudo no son inmunes. En Israel, el 19% de las mujeres en edad de gestación son seronegativas y en Somalia, el 46% de los casos se presentan en personas de 15 años de edad o mayores. Un estudio en la India, en Bengál Oriental, demostró que la edad promedio a la que ocurre la infección es a los 23.7 años.

En un estudio llevado a cabo en niños de la ciudad de México por Acosta y Ruiz-Gomez para determinar anticuerpos fijadores del complemento contra VVZ se encontró que el 35.8% de los recién nacidos muestran dichos anticuerpos en el suero 1 a 2 días después del nacimiento. Este porcentaje descendió a 6.6% en niños de 5 a 8 meses de edad. Esto se debe a que los anticuerpos pasan la barrera placentaria de la madre al feto y el producto posee títulos muy parecidos a los anticuerpos de la madre. (9) Se demostró que los anticuerpos fijadores del complemento perduran a partir de esa edad.

Después, todos los niños con títulos de 1:32 o mayores se considera como que han padecido infecciones recientes. A partir de los nueve meses, el porcentaje de seropositividad aumentó progresivamente hasta los 16 años. El promedio geométrico en el grupo de 9 a 12 meses fué igual al de los niños de 5 a 8 meses; es decir, que aparentemente no había infecciones recientes en ellos. En niños de 1 a 5 años de edad se obtuvo el promedio geométrico más alto: de 15.6, indicando que a esas edades es cuando se adquiere la varicela con mayor frecuencia en la ciudad de México. (11)

El promedio geométrico descendió a 6.4 en los niños de 5 a 10 años para elevarse a 10.2 en los 10 a 16 años. Esto se explica en virtud de que algunos niños han sido infectados en los primeros años de la vida, perdiendo con el tiempo los anticuerpos fijadores del complemento y al ponerse en contacto nuevamente con el antígeno hay una respuesta inmunológica secundaria con elevación de los anticuerpos fijadores del complemento; tal como sucede cuando hay un cuadro de herpes zoster. (8)

Durante los primeros 5 días después de la aparición del cuadro eruptivo por varicela, todos los niños poseían anticuerpos fijadores del complemento a títulos menores de 1:4 para elevarse rápidamente a partir del octavo día en donde se encuentran títulos máximos de 1:16 y después del vigésimo día todos los pacientes tenían títulos de 1:32 o mayores. Al año después de haber padecido el cuadro eruptivo, más del 50 % de los niños tuvieron anticuerpos fijadores del complemento a títulos de 1:4 o menores y nunca mayores de 1:16. (12)

Los brotes de varicela son de distribución mundial, principalmente a finales del invierno y principios de la primavera. La transmisión se lleva a cabo cuando existe un estrecho contacto personal.

Los estudios epidemiológicos ponen de manifiesto la gran comunicabilidad del virus aerosolizado y se cree que el virus se encuentra presente en las vías respiratorias de las personas infectadas porque se ha demostrado la transmisión de la enfermedad antes de que aparezca la erupción (13). A pesar de la labilidad del virus, la varicela es un padecimiento altamente infectocontagioso. Los índices de ataque son del 87% entre contactos cercanos y familiares susceptibles, y es de casi 70% en el ambiente intrahospitalario. La mayoría de los casos de varicela son clínicamente aparentes, pero en ocasiones el exantema puede ser tan discreto que pasa inadvertido.

Un paciente es infectocontagioso durante 1 a 2 días (rara vez 3 ó 4) antes de que haga su aparición el exantema y posteriormente por 4 a 5 días mas hasta que el último brote de vesículas se haya encostrado. Los pacientes con compromiso inmunológico pueden sufrir brotes sucesivos de lesiones durante una semana ó mas y son infectocontagiosos durante un periodo mayor de tiempo.

A diferencia del sarampión, las costras de la varicela no son infectocontagiosas y la duración de la infectividad de las gotas aerosolizadas que contienen virus varicela-zoster debe ser relativamente limitada.

El mecanismo mediante el cual se propaga el virus varicela-zoster es desconocido. En los cultivos tisulares la propagación se lleva a cabo por el contacto entre célula y célula; a diferencia de lo que ocurre con el virus del herpes simple. En el ser humano la viremia ocurre durante el periodo prodrómico, que es cuando la varicela puede ser transmitida al feto, ó mediante transfusión sanguínea de un donante que incuba la infección.

Las lesiones no se encuentran confinadas a la piel, sino que también se ven en tracto respiratorio, genitourinario y gastrointestinal. Aún cuando se cree que la infectocontagiosidad de los pacientes con varicela depende en gran parte del virus propagado a partir de las mucosas de tracto respiratorio superior, rara vez ha sido posible aislar al virus varicela-zoster de las secreciones faríngeas, mientras que fácilmente se puede obtener del líquido de las vesículas(14).

Un ataque de varicela confiere inmunidad duradera para la enfermedad. Los segundos ataques son muy raros. La mayoría de estos segundos ataques son probablemente casos de diseminación cutánea de herpes zoster.(7)

EPIDEMIOLOGIA DEL HERPES ZOSTER

El herpes zoster se presenta durante todo el año sin que exista alguna prevalencia estacional. Afecta ambos sexos y razas con igual frecuencia. Como sería de esperar en una enfermedad que refleja la reactivación de una infección endógena latente, la incidencia de herpes zoster es independiente de la prevalencia de los casos de varicela. No existen pruebas fidedignas que apoyen la posibilidad de que el herpes zoster pueda ser adquirido por contacto con personas que padecen varicela o herpes zoster. Mas bien, la incidencia de herpes zoster se ve afectada por los factores que ejercen influencia sobre la relación huésped-parásito.

Uno de los factores más importantes es la edad. Más del 65% de los casos reportados se presentan en personas mayores de 50 años. Sin embargo, el padecimiento se puede presentar en cualquier edad, incluyendo niños y menos del 10% de los casos repor-

tados se presentan en personas menores de 20 años (15).

La tabulación de datos de Hope-Simpson de 192 casos en un período de 16 años y en una población de 3534 individuos demostró que la incidencia anual por 1000 se elevó de 0.74 en niños menores de 10 años a una meseta de 2.5 entre las edades de 20 y 50 años y a partir de entonces se incrementa a un nivel superior a 10 en personas después de la octava década de la vida.

La tasa de frecuencia se encuentra en el rango de 1.3 a 5 por 1000 habitantes por año. En un estudio de cohorte en Rochester, Minnesota se demostró una frecuencia de 130 casos por 100 000 habitantes y se estima que se presentan cuando menos 200 000 casos nuevos de zoster al año en los Estados Unidos de Norteamérica (16).

La incidencia de herpes zoster entre aquellos que ya han padecido un episodio parece ser cuando menos tan alta como la de los ataques primarios en individuos de edades similares. Los ataques secundarios comprenden del 4 al 5% de los casos en varias series publicadas. También ocurren ataques por tercera ocasión.

Hope-Simpson estimó que si un cohorte de 1000 personas llegaran a vivir hasta los 85 años, la mitad de ellos padecerían un episodio de herpes zoster y 10 tendrían un segundo ataque. Sin embargo los pacientes que padecen de múltiples episodios de erupciones zosteriformes, especialmente los que ocurren en la misma localización anatómica, con mucha probabilidad padecen de infección zosteriforme recurrente por el virus del herpes simple (14).

La frecuencia de herpes zoster en pacientes con compromiso inmunológico se incrementa de 20 a 100 veces y la severidad de los brotes es mayor. El incremento de la frecuencia y severidad del herpes zoster que se encuentra particularmente en individuos

ancianos así como en individuos de cualquier edad que se encuentren inmunocomprometidos se asocia con una deficiente respuesta inmune celular a los antígenos del virus varicela-zoster.

El herpes zoster es muy raro en los primeros años de la vida. Cuando ocurre en lactantes, por lo general no existe historia postnatal de varicela, pero casi por lo regular se encuentra el antecedente de varicela de la madre durante el periodo de gestación (18).

Presumiblemente la infección primaria por el virus varicela-zoster y el establecimiento del virus latente en las neuronas se lleva a cabo in utero.

Los pacientes con herpes zoster son infectocontagiosos. El virus se puede aislar de las vesículas en casos no complicados hasta por 7 días después de la aparición de la erupción y por períodos de tiempo mucho mayores en pacientes con inmunodeficiencia. Sin embargo, el herpes zoster es menos contagioso que la varicela; la tasa de infección en contactos cercanos susceptibles es de solo 1/3 de lo que se encuentra en casos de varicela.

La mayor frecuencia de herpes zoster en pacientes inmunocomprometidos con cáncer, ha motivado que muchos médicos consideren que un episodio de herpes zoster en una persona por lo demás normal, sea una indicación de la posibilidad de una neoplasia subyacente. En consecuencia, muchos individuos aparentemente normales con herpes zoster son sometidos a estudios exhaustivos y agresivos para la búsqueda de una neoplasia oculta. En un estudio prospectivo de 590 pacientes con herpes zoster se encontró que tales estudios son innecesarios ya que la incidencia de cáncer durante los primeros 5 años posterior a un episodio de herpes zoster

es igual a la incidencia de cancer en la población general (17).

Ultimamente se ha sugerido que el herpes zoster es un marcador de SIDA. Cone y colaboradores encontraron una relación estrecha entre herpes zoster y SIDA (19). Esta relación fue confirmada por Wilkerson y colaboradores quienes sugieren que el herpes zoster es un marcador de complejo relacionado al SIDA (20).

Melbye y colaboradores analizaron el riesgo de SIDA en pacientes que habían padecido un episodio de herpes zoster. De 112 homosexuales que presentaron herpes zoster, 23% desarrolló SIDA en 2 años; 46% lo desarrolló a los 4 años y 73% curaban con SIDA después de 6 años (21).

Estos hallazgos fueron corroborados por Friedman (23), quien junto con Van de Perre proponen que el herpes zoster puede ser considerado como una manifestación temprana de SIDA bajo ciertas circunstancias(22).

EL VIRUS VARICELA-ZÓSTER.

El virus varicela-zoster es un miembro de la familia de los herpesvirus. Otros integrantes de esta familia que son patógenos en los seres humanos incluyen el virus del herpes simple tipo 1 y 2, citomegalovi-

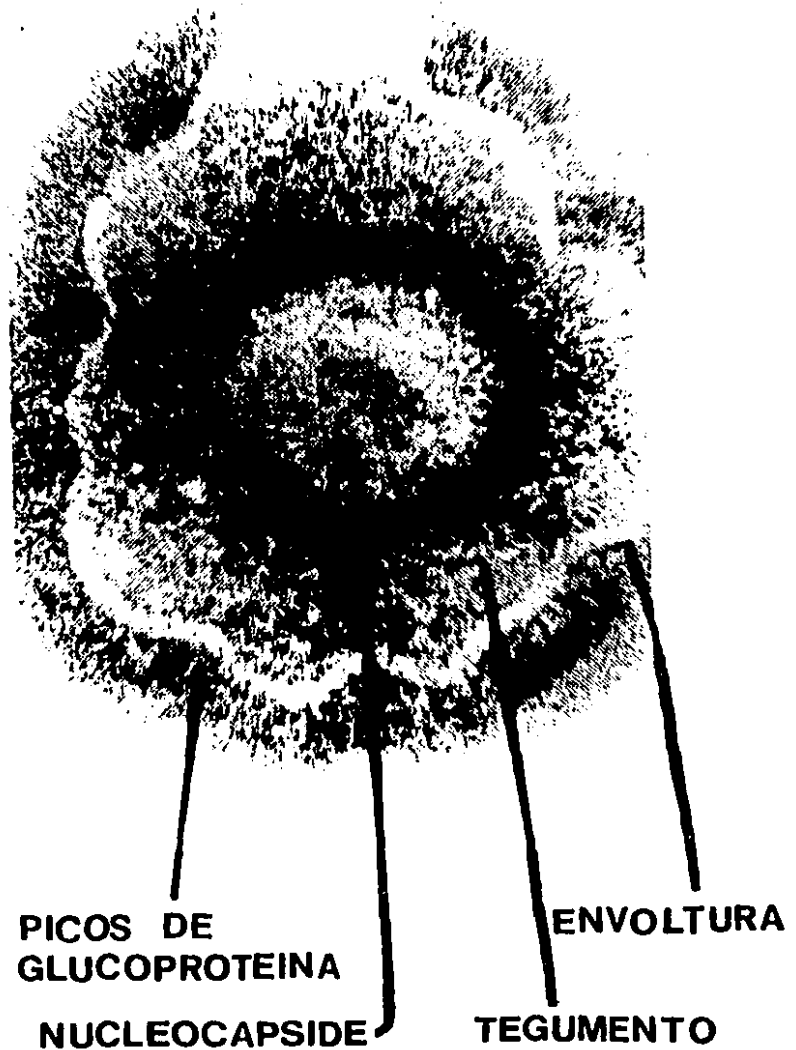


Fig 1.- Fotografía por microscopía electrónica del virus varicela-zoster. Tomado de Strauss S.E. et al. NIH conference on Varicela-zoster virus infections. Ann Int Med 1988;108:221-37.

rus, y el virus de Epstein Barr.

Todos estos herpesvirus son morfológicamente indistinguibles y comparten muchas características, incluyendo la notable propensión para establecer infecciones latentes que persisten durante toda la vida del huésped.

El virus varicela-zoster está constituido por una cápside icosaédrica de 100 nanómetros de diámetro que contiene el genoma viral, una molécula lineal de ADN de doble cadena con un peso molecular de 90 millones.

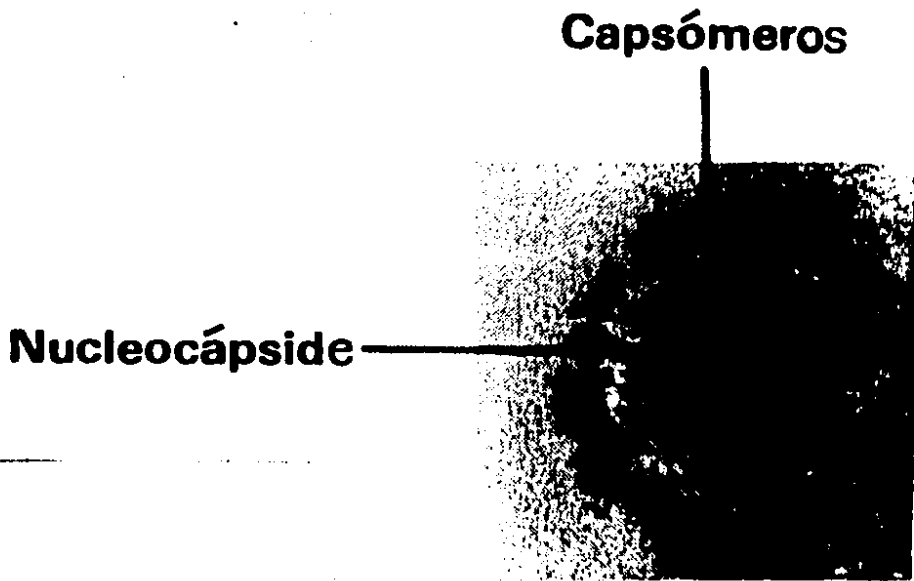


Figura 2.- Fotografía por microscopía electrónica de la nucleocápside del virus varicela-zoster. Tomado de Strauss S E et al. NIH conference on varicela-zoster virus infections. Ann Int Med 1988;108:221-237.

La cápside se encuentra formada por 162 subunidades de proteínas llamadas capsómeros que tienen forma de prismas hexagonales ó pentagonales elongados con orificios axiales. El genoma y la nucleocápside se encuentran cubiertos por una ó dos capas adicionales de proteína y finalmente por una envoltura lipoproteica laxa derivada de la membrana nuclear

de la célula huésped y que está constituido por glucoproteínas virales en orientación radial sobre la superficie.

El virión completo es esférico con un diámetro de 150 a 200 nanómetros. Únicamente los viriones envueltos con membrana nuclear de la célula huésped son infectantes; ésto podría explicar la labilidad del virus varicela-zoster. Su infectividad es rápidamente destruida con solventes orgánicos, detergentes, enzimas proteolíticas, calor y variaciones en el pH (1).

EL VIRUS VARICELA-ZOSTER.

EL DNA DEL VIRUS VARICELA-ZOSTER: Los estudios llevados a cabo en el DNA del VVZ confirman la similaridad biofísica de las cepas del virus encontradas en varicela y herpes zoster. Los estudios electroforéticos del DNA posterior a tratamiento con endonucleasas de restricción han demostrado que cada aislamiento viral de cepa silvestre posee un patrón característico. Este hallazgo es útil como herramienta epidemiológica, ya que los aislamientos de un brote de fuente común tiene comportamiento idéntico. Como se esperaba, el patrón de clivaje del DNA viral de un niño con herpes zoster resultó ser idéntico al del virus recuperado durante la infección primaria temprana.

El DNA de los virus aislados alrededor del mundo es básicamente similar pero existen variaciones menores en la secuencia de nucleótidos que dan a los genomas de los diferentes aislamientos clínicos del virus varicela-zoster; patrones de clivaje ligeramente diferentes con el uso de endonucleasas de restricción; cada aislamiento tiene un patrón característico o "huella digital".

Las determinaciones de DNA purificado de cultivos celulares y del obtenido mediante clonación de fragmentos de DNA ligados a vectores plasmáticos ó a brazos de vector de fago y propagados en E.coli, han puesto en evidencia que el DNA del VVZ puede existir en cualquiera de dos formas isoméricas (24). Queda aun por dilucidar las implicaciones de este hallazgo.

Existe una vacuna constituida por una cepa viva atenuada llamada cepa OKA. Se han encontrado grandes diferencias que distinguen a la cepa de Oka de las copas silvestres de VVZ y la semejanza es escasa en lo que se refiere a los patrones de clivaje con endonucleasas de restricción del VVZ con los de los otros miembros de la familia de los herpesvirus humanos (VHS-1, VHS-2, Citomegalovirus y virus de Epstein-Barr). Estas diferencias son de

utilidad epidemiológica cuando se presenta la enfermedad en vacunados o en sus contactos, ya que es posible la determinación de si se trata de una cepa silvestre o la cepa de vacunación (cepa de Oka) como el agente responsable.

ENZIMAS DE SINTESIS INDUCIDAS POR EL VIRUS VARICELA ZOSTER:

Aun cuando se ha investigado con detalle la enzimología de otros herpesvirus, es solo a últimas fechas cuando se han llevado a cabo estudios similares para el virus varicela-zoster. Este induce un aumento de enzimas específicas en las células infectadas y que han sido llamadas colectivamente como timidincinasa. Estas enzimas están relacionadas con la fosforilación de pirimidinas.

A diferencia de la timidincinasa mitocondrial de la célula humana, la enzima inducida por el virus tiene una amplia especificidad de sustrato con respecto al fosfato donador o aceptor (25).

El hecho de que los analogos de nucleósidos son fosforilados preferencialmente para formar compuestos que inhiben la DNA-polimerasa explica la actividad antiviral de fármacos como el aciclovir.

Se ha demostrado que la infección por VVZ en humanos induce la formación de anticuerpos bloqueadores específicos para la deoxitimidincinasa. Es curioso que aún cuando se puede demostrar la presencia de anticuerpos bloqueadores en la fracción IgG del suero en 9 de 10 pacientes con herpes zoster, no se encontró una actividad comparable en el suero de la fase convalescente de pacientes con varicela.

PROTEINAS Y POLIPEPTIDOS ESPECIFICOS DEL VIRUS VARICELA-ZOSTER.

Los herpesvirus inducen la producción de proteínas y glucoproteínas específicas y su identificación tiene implicaciones prácticas. La identificación de las subunidades inmunogénicas permite la caracterización de la respuesta inmune humoral y celular. Por lo tanto, esto plantea nuevas posibilidades para el diagnóstico y también podría indicar cuales son los com-

ponentes más útiles para la fabricación de una vacuna de subunidades no infecciosas, libre de DNA viral.

La identificación de glucoproteínas y proteínas requiere de la propagación del virus en presencia de aminoácidos marcados o de precursores de glucoproteínas marcadas, extracción y concentración de viriones y proteínas específicas del virus, su solubilización y denaturalización y finalmente el análisis mediante electroforesis en gel y autorradiografía.

Los estudios con viriones purificados o concentrados de células infectadas han identificado 33 polipéptidos y 13 glucoproteínas específicas para el virus varicela-zoster(26).

Se han preparado anticuerpos monoclonales que tienen actividad neutralizante contra el virus para glucoproteínas específicas; este es el primer paso para la identificación de subunidades inmunogénicas del virus varicela-zoster (1) (28).

El VVZ puede ser aislado y propagado in vitro en cultivo de monocapa de una gran variedad de células humanas y de simio. El efecto citopático en dichos cultivos se caracteriza por la formación de cuerpos de inclusión intranucleares acidófilos y células gigantes multinucleadas similares a las que se encuentran en las lesiones cutáneas de la enfermedad. Estos cambios son indistinguibles de los producidos por el virus del herpes simple; pero mientras que el virus del herpes simple es liberado al medio por células infectadas y se disemina rápidamente para infectar a las células restantes del cultivo, el efecto citopático del virus varicela-zoster sigue siendo focal. Esto es debido a que el VVZ infeccioso permanece en asociación celular y no es liberado al medio por las células inicialmente infectadas, sino que la infección se disemina de célula a célula solo por el contacto directo. En consecuencia, el foco inicial de infección se agranda en forma centrífuga gradualmente.

Los pasos seriados de los cultivos tisulares del virus varicela-zoster requieren de la transferencia de células infectadas. Los efectos citopáticos del virus varicela-zoster no son aparentes hasta después de varios días de la inoculación del cultivo.

HERPES ZOSTER Y HERPES SIMPLE.

Los virus varicela-zoster y el virus del herpes simple son similares ultraestructuralmente e inducen respuestas histopatológicamente similares. El virus del herpes simple puede producir lesiones diseminadas que remedan a las de la varicela y puede también producir lesiones focales segmentarias que son indistinguibles de las del herpes zoster.

En 1964 se propuso que estos virus pueden tener algunos antígenos en común; esta hipótesis ha sido confirmada posteriormente. Esta relación explica el porqué se encuentra una respuesta de anticuerpos heterólogos débil para el virus del herpes simple en algunos pacientes con varicela y viceversa. Sin embargo, esta relación puede ser más complicada aún en vista de que en los pacientes con varicela, los virus del herpes simple también pueden estar activos en ausencia de lesiones atribuibles a ellos. En pacientes con lesiones de varicela se ha podido aislar ambos virus a la vez. Las implicaciones de la presencia simultánea de ambos virus no ha sido dilucidada aún (7).

Las erupciones zosteriformes a veces son causadas por virus del herpes simple. Cuando se sospecha esta eventualidad, es necesario practicar cultivos virales para llegar al diagnóstico definitivo. El virus del herpes simple es relativamente estable y fácil de cultivar mientras que el virus varicela-zoster es propenso a sufrir alteraciones y difícil de aislar. Cuando los cultivos son negativos, es frecuente que el agente causal sea el virus varicela zoster. En un estudio de Conchella y cols, se practicó cultivo viral a 47 pacientes con diagnóstico clínico de herpes zoster

y que cursaban sin datos de compromiso inmunológico. Se aisló el virus del herpes simple en 13% de los cultivos, el virus varicela-zoster se encontró en 43% y no se encontró crecimiento en 44% (27).

POTENCIAL ONCOGENICO DEL VIRUS VARICELA-ZOSTER.

Existen estudios sugestivos de que el virus varicela zoster tiene potencial oncogénico (29).

En estudios de cultivo celular de células de embrión de hamster, éstas crecieron rápidamente en cultivo primario cuando fueron infectadas con virus varicela-zoster. Estas contenían antígeno viral (determinado mediante inmunofluorescencia) y producen fibrosarcomas cuando son inoculadas en el hamster. Los animales desarrollaron anticuerpos específicos.

Yamanishi y cols transformaron células de rata timidincinasa negativas por inoculación del virus varicela-zoster. Estas células transformadas se tornaron timidincinasa positivas y contenían antígeno viral.

Se ha reportado un incremento de neoplasias en dermatomas afectados por herpes zoster, incluyendo granulomas (30), pseudolinfoma (31), granuloma anular (32), angiosarcoma (33) y sarcoma de Kaposi (34).

PATOGENESIS DEL HERPES ZOSTER

La infección inicial por el virus varicela-zoster da lugar a un cuadro de varicela. En los casos raros de herpes zoster neonatal reportados, se presume que la infección primaria ocurre in útero.

El estudio de la patogénesis de la varicela se ha retrasado por falta de un modelo animal. Incluso en cultivos de tejidos, la infección se mantiene en asociación celular y si se requiere la propagación de la infección a otro cultivo, es necesario trasladar células infectadas.

El concepto actual de la patogénesis de la varicela está basado en pruebas circunstanciales, analogías con modelos animales de otras enfermedades exantemáticas, estudios epidemiológicos y autopsias en casos fatales. Hope-Simpson sugiere que la varicela se comporta de manera similar a la evolución que se aprecia en el modelo de la varicela de ratón de Fomner (7).

La entrada del virus es probablemente por la mucosa de las vías aéreas superiores y orofaringe. La multiplicación inicial en esta puerta de entrada resulta en la diseminación de pequeñas cantidades del virus por vía hemática y linfática dando lugar a la llamada viremia primaria.

Este virus es atrapado por células del sistema reticuloendotelial que constituye, con mayor probabilidad, el sitio principal de replicación viral durante el resto del periodo de incubación (14).

El evento inicial en la formación de las lesiones cutáneas con toda probabilidad es la infección de las células endoteliales de los capilares de la dermis papilar, con diseminación subsecuente del virus a las células epiteliales y afectando folículos pilosos, glándulas sebáceas y epidermis.

En las lesiones papulares tempranas el epitelio se encuentra ligeramente elevado debido a la hinchazón de las células epiteliales infectadas y al edema y congestión vascular de la dermis subyacente.

En la dermis superficial las células endoteliales de los capilares se encuentran hinchadas y sus núcleos con frecuencia contienen cuerpos de inclusión intranucleares. Es posible encontrar cuerpos de inclusión parecidos en los núcleos de los fibroblastos que se encuentran en el tejido conectivo circunvecino, el cual se encuentra edematoso e infiltrado por algunas células mononucleares. Los linfáticos superficiales se encuentran dilatados y las células que tapizan estas estructuras también se encuentran hinchadas y contienen cuerpos de inclusión intranucleares.

En la epidermis, las células inicialmente involucradas son aquellas de la capa germinal y la porción profunda del estrato de Malpighio. Estas células muestran degeneración balonizante con pérdida de los puentes intercelulares y pronto son separadas por edema intercelular presentando acantolisis. Pronto aparecen algunas células gigantes multinucleadas en la periferia de estas lesiones epiteliales tempranas.

Las lesiones papulares rápidamente se transforman en vesículas intraepidérmicas, como resultado de la infección y degeneración de un número cada vez mayor de células epiteliales, la fusión de áreas adyacentes de degeneración microscópica y el aumento continuo de líquido de edema que eleva al estrato córneo no afectado para formar una vesícula pálida.

En esta etapa el líquido de la vesícula contiene fibrina, células epiteliales balonizadas y degeneradas, y cantidades abundantes de virus libre. Las células gigantes multinucleadas con cuerpos de inclusión intranucleares eosinófilos se encuentran en ocasiones en las paredes y piso de la vesícula.

A medida que la lesión progresa, los leucocitos polimorfonucleares y macrófagos invaden la dermis subyacente y el líquido de las vesículas se torna turbio, transformándose la lesión en pústula. Posteriormente, se reabsorbe el líquido con la formación de una costra adherente que eventualmente

es deshechada por la proliferación subyacente de células epiteliales.

La evolución de pápula a lesión costrosa puede ocurrir en un lapso de 8 a 12 horas. Las lesiones no complicadas por lo general curan sin cicatrización. Las lesiones de las mucosas evolucionan de la misma manera, pero el techo delgado de la vesícula se rompe fácilmente, produciendo una úlcera poco profunda que cicatriza rápidamente.

La infección durante el periodo de incubación es parcialmente controlada por las defensas inespecíficas del huésped (Interferon) y por el desarrollo de la respuesta inmune. En la mayoría de los individuos, la replicación eventualmente colma estas defensas, de tal manera que aproximadamente dos semanas después de la infección primaria se presenta una viremia mucho mayor, la viremia secundaria. Esto ocasiona fiebre y malestar general y diseminación del virus en todo el organismo, especialmente en piel y mucosas.

En estos lugares quedan sembrados focos de infección por afección de células endoteliales de los capilares. Las lesiones cutáneas aparecen en brotes sucesivos siendo la manifestación de viremias cíclicas. En un huésped normal estas viremias son abolidas después de 3 días por una respuesta inmune humoral y celular específica contra el virus varicela zoster.

El virus se encuentra dentro del organismo en asociación celular. Al parecer circula y se multiplica dentro de los monocitos. La apreciación frecuente de electroencefalogramas anormales y elevación de los niveles séricos de enzimas hepatocelulares en la fase aguda de la varicela no complicada sugiere viremias periódicas asintomáticas con infección de muchos órganos incluyendo el sistema nervioso central (7).

Además de detener la viremia, las respuestas inmunes del huésped juegan un papel crítico en la delimitación de la progresión de las lesiones focales en piel y otros órganos (35). La presencia o ausencia de una

respuesta humoral normal al virus varicela zoster no parece ser un determinante mayor en las respuestas de los pacientes al herpes zoster. Es mas bien la inmunidad celular determinada por la blastogénesis de linfocitos y la producción de interferón después de la exposición a los antígenos del VVZ lo que parece tener la mayor correlación con la capacidad del huésped para limitar la replicación y diseminación del virus varicela-zoster (1).

La neumonia por virus varicela-zoster y la mayoría de las otras complicaciones de la varicela son un reflejo de la incapacidad de las defensas del huésped para detener la replicación y diseminación viral y para limitar la progresión de los focos de infección cutáneas y viscerales (36).

El aumento de estas complicaciones en recién nacidos y en pacientes inmunodeprimidos es con toda seguridad debido en gran parte a depresión de la inmunidad celular. La base patogénica para la mayor severidad de la varicela en adultos es totalmente desconocida.

Es posible detectar anticuerpos IgG, IgM e IgA contra el virus varicela-zoster 2 a 5 días después del inicio de las manifestaciones clínicas de varicela y/o herpes zoster. Pueden alcanzar títulos máximos durante la segunda o tercera semana (37).

A partir de entonces los anticuerpos IgG declinan lentamente y persisten a niveles bajos durante toda la vida. Los anticuerpos IgM e IgA declinan mas rápidamente y no se pueden detectar un año después de la infección (38).

La inmunidad celular al virus varicela-zoster también se desarrolla durante la infección por varicela y persiste por muchos años (39).

Las determinaciones, que con mayor frecuencia se emplean, miden la capacidad de los leucocitos en sangre periférica para sintetizar DNA y proliferar in vitro en respuesta a antígenos del virus varicela-Zoster. La inmunidad celular al virus también puede ser determinada mediante otras

técnicas, incluyendo pruebas cutáneas que correlacionan bien con los resultados de las determinaciones de anticuerpos e identifica con certeza a los individuos susceptibles (40).

Los pacientes con alteraciones congénitas, adquiridas o iatrogénicas de la inmunidad celular son los que con mayor frecuencia padecen los episodios graves de varicela que con frecuencia ponen en peligro la vida (42).

Se desconoce el papel que juegan las respuestas humoral y celular en la curación de la varicela. La enfermedad no es grave en niños con agamaglobulinemia y no existe ninguna correlación entre la respuesta de anticuerpos endógenos y la severidad de un ataque de varicela (41).

Es claro que en el control de la infección primaria por virus varicela-zoster participan muchas de las defensas del huésped y, aumentando una, por ejemplo con la administración de anticuerpos contra el virus, se podrían compensar en parte las deficiencias de los otros mecanismos. La inmunización pasiva de pacientes inmunocomprometidos con anticuerpos contra el virus varicela-zoster puede protegerlos de episodios graves o fatales de varicela (43).

La respuesta inmune celular y el interferón tiene mayor relevancia en la delimitación de la extensión y duración de la enfermedad.

La respuesta inmune al virus varicela-zoster es compleja. En personas inmunocompetentes, un episodio de varicela confiere inmunidad duradera contra varicela, es decir, contra la reinfección exógena aparente clínicamente; pero no previene la aparición de un ataque de herpes zoster, un padecimiento que es producido por el mismo virus.

Los anticuerpos séricos contra el virus varicela-zoster son importantes en la inmunidad de la varicela. Las personas con anticuerpos detectables no se enferman después de una exposición, mientras que en aquellos en los que no hay anticuerpos detectables, enferman con frecuencia. Más

aún, la inmunización pasiva puede prevenir los ataques de varicela en individuos inmunocompetentes o susceptibles cuando sufren exposiciones exógenas al virus varicela-zoster.

El desarrollo de técnicas sensibles para las determinaciones de inmunidad humoral y celular han puesto de manifiesto la naturaleza dinámica de la interacción huésped-virus. La reinfección subclínica que se manifiesta por un incremento en los títulos de anticuerpos IgG contra el virus varicela-zoster, por reaparición de anticuerpos IgM e IgA y por el incremento de la respuesta linfoproliferativa in vitro en respuesta a los antígenos VVZ es frecuente en personas que han estado en contacto estrecho con casos de varicela (44).

Esto implica replicación del virus cuando menos en la puerta de entrada. Las exposiciones repetidas de esta índole pueden servir a los adultos para mantener niveles elevados de inmunidad contra el virus varicela-zoster (7).

Los lactantes con anticuerpos maternos adquiridos por vía transplacentaria por lo general desarrollan varicela leve después del contagio; de igual manera que los niños inmunodeficientes que han sido inmunizados pasivamente con globulina inmune varicela-zoster (45).

Por lo tanto, parece ser que la presencia de anticuerpos contra el virus varicela-zoster en un huésped normal, con o sin respuesta inmune celular varicela-zoster específica, inducida por un episodio previo de varicela, prevendrá el desarrollo de la enfermedad pero no la replicación local del VVZ exógeno a nivel de la puerta de entrada.

Parece ser que la inmunidad en personas que desarrollan varicela "modificada" (porque han sufrido una infección durante la lactancia en presencia de anticuerpos maternos adquiridos por vía transplacentaria) es menos duradera que aquella que ocurre con la infección sin modificación;

tales individuos pueden desarrollar varicela leve posteriormente a consecuencia de la reinfección endógena por virus varicela-zoster. De manera análoga, mientras que los recipientes inmunológicos normales de las vacunas vivas atenuadas contra el virus varicela-zoster muestran disminución de la frecuencia de episodios de varicela después de exposiciones subsecuentes, algunos han desarrollado varicela leve a pesar de poseer anticuerpos inducidos por la vacuna contra el virus. El fracaso que han tenido los mismo preparados de anticuerpos para prevenir la enfermedad en pacientes inmunocomprometidos implica la necesidad de algún componente no específico, presumiblemente celular, que pueda interactuar con el anticuerpo. Quizás este componente esté constituido por células capaces de mediar la citotoxicidad dependiente de anticuerpos(46).

En conjunto, estas observaciones sugieren que el anticuerpo en sí no garantiza inmunidad total contra varicela a menos que haya sido el resultado de una infección natural previa no modificada (14).

La patogénesis del herpes zoster no está completamente dilucidada pero los datos clínicos, epidemiológicos y patológicos, así como analogías con infecciones recurrentes por virus del herpes simple apoyan el modelo siguiente: Durante el curso del episodio de varicela, el virus se disemina de las lesiones en piel y mucosas a las terminaciones nerviosas sensitivas contiguas y es transportado centripetamente por las fibras sensitivas a los ganglios en las raíces dorsales de la médula espinal. En los ganglios sensitivos se establece una infección latente y el virus persiste entonces en silencio y sin causar daño; no es ya infeccioso y no se multiplica, pero mantiene la capacidad de revertir a un estado infectocontagioso (7).

Aún cuando el virus varicela-zoster puede llegar también por vía hematógona a los ganglios sensitivos en el curso de la viremia primaria,

ó secundaria de la varicela, únicamente la vía neural puede explicar con facilidad la selección de neuronas sensitivas en lugar de las motoras como el sitio de latencia y la coincidencia del patrón anatómico de distribución del herpes zoster. El herpes zoster se presenta con mayor frecuencia en aquellos dermatomas en los cuales la erupción de varicela alcanza la mayor densidad, presumiblemente porque las áreas de piel con el mayor número de lesiones en el curso de la varicela transmiten mayores cantidades de virus a los correspondientes ganglios sensitivos y por lo tanto establecen infección latente en un mayor número de neuronas sensitivas. Si la reactivación subsecuente ocurre al azar, el herpes zoster se debería presentar con mayor frecuencia en las áreas de piel inervadas por ganglios con el mayor número de neuronas con infección latente (47).

Los virus latentes en las neuronas de los ganglios conservan su potencial para ser completamente infectantes. Los mecanismos que se encuentran implicados en la activación de los virus varicela-zoster latentes no están bien aclarados, pero se ha encontrado que ciertas circunstancias se encuentran asociadas a la reactivación viral. Estas incluyen inmunosupresión en enfermedad de Hodgkin y otras neoplasias, la administración de corticoesteroides y fármacos inmunosupresores, irradiación a columna, invasión tumoral de la médula espinal, ganglio de la raíz dorsal o estructuras adyacentes, traumatismos localizados, manipulación quirúrgica de la columna, envenenamiento por metales pesados y sinusitis frontal, como precipitante de zoster oftálmico (48, 49).

Aún cuando el virus latente revierte y comienza a proliferar, por lo general no sucede nada perceptible. Las cantidades mínimas de virus infectante que se producen son neutralizadas inmediatamente y destruidas por respuestas inmunes celulares antes de que puedan infectar otras células y multiplicarse en cantidades suficientes como para ocasionar daño

perceptible. Estos episodios pueden ser detectados mediante determinación de inmunoglobulinas específicas. La IgG es positiva en todos los casos y alcanza títulos máximos en la segunda semana de evolución y después desciende a niveles bajos persistiendo de esta manera hasta por más de 1½ años. La IgM se encuentra positiva hasta en un 50% de los casos durante las tres primeras semanas a títulos bajos entre 1:40 a 1:640. Alcanza títulos máximos en la segunda semana y luego se negativiza rápidamente después del primer mes. (50)

La pequeña cantidad de antígeno viral liberado a la corriente sanguínea durante estas "reversiones contenidas" estimula las respuestas inmunes del huésped y eleva las defensas del mismo. Un estímulo similar en el nivel de las defensas del huésped se encuentra después de haber tenido contacto con un enfermo de varicela, manifestando una reinfección endógena subclínica (14).

Cuando las defensas del huésped descienden por debajo del nivel crítico, el virus reactivado no puede ser contenido por más tiempo y la "reversión" siguiente tiene "éxito" (40).

El virus se multiplica y se disemina en el ganglio ocasionando necrosis neuronal e inflamación intensa; un proceso que se acompaña por lo general de neuralgia severa. El virus varicela-zoster infeccioso se disemina antidrómicamente a lo largo del nervio sensitivo ocasionando una neuritis intensa y es liberado alrededor de las terminaciones nerviosas sensitivas a la piel, lugar en el que provoca los racimos característicos de las vesículas de zoster (51).

Existen otros datos que apoyan el concepto de que la infección de los ganglios sensitivos antecede a la afección cutánea:

- 1.- La neuralgia se presenta con frecuencia varios días antes de que aparezca la erupción.

- 2.- La presencia de cambios degenerativos en fibras nerviosas cutáneas en el primer día de la erupción.
- 3.-La diseminación de la infección ganglionar en sentido proximal a lo largo de la raíz nerviosa posterior hacia la meninge y que ocasiona leptomeningitis focal, pleocitosis del líquido cefalorraquídeo y mielitis segmentaria.
- 4.-La infección de la neurona motora a nivel del cuerno anterior e inflamación de la raíz nerviosa anterior explican las parálisis focales que ocasionalmente acompañan a la erupción cutánea.
- 5.-La extensión de la infección dentro del sistema nervioso central puede ocasionar mielitis ascendente y/o meningoencefalitis.

En el curso de cada reversión exitosa ocurre diseminación hematogena del virus a partir del ganglio afectado; ésto puede producir vesículas aberrantes a distancia del dermatoma primario, aún en el herpes zoster sin complicaciones, y estimula la respuesta inmune anamnésica que culmina con la terminación del proceso infeccioso. A veces ésta respuesta es lo suficientemente rápida como para neutralizar al virus liberado a piel y por lo tanto previene el desarrollo de las lesiones cutáneas (52). Esto ocasiona un episodio de dolor radicular sin erupción (zoster sine herpette) y coincide con elevación de los títulos de anticuerpos contra el virus varicela-zoster. Este síndrome ha sido bien documentado en sus características y frecuencia, así como las elevaciones completamente asintomáticas que se presentan en los títulos de los niveles de anticuerpos al virus y que presumiblemente representan reversiones contenidas (50).

Si la respuesta anamnésica del huésped es retardada o deficiente, como es el caso de los pacientes inmunodeprimidos, la duración y la severidad de la infección local se incrementan y la diseminación hematogena del virus varicela-zoster es más prolongada y extensa (53).

Se ha demostrado disminución en el número de células inmunocompetentes durante la fase aguda del herpes zoster. Actualmente se considera que la inmunidad celular es el factor más importante de las defensas del huésped contra estas infecciones recurrentes de origen endógeno por el virus varicela-zoster (54).

Se ha logrado demostrar un deterioro selectivo de la respuesta inmune celular en personas de edad avanzada y esto puede ser la explicación del incremento en la frecuencia y severidad del herpes zoster en personas mayores de 50 años (55).

MANIFESTACIONES CLINICAS DEL

HERPES ZOSTER.

La primera manifestación del herpes zoster es dolor y parestesias en el dermatoma afectado. Esto generalmente precede a la erupción en varios días. En el 5% de los casos se encuentran síntomas constitucionales incluyendo cefalea, malestar general y fiebre 1 a 2 días antes de que aparezca la erupción.

Algunos pacientes experimentan neuralgia aguda segmentaria sin desarrollar erupción. A este síndrome se le ha denominado zoster sine herpeticum. Concordantemente se encuentra una elevación de anticuerpos al virus varicela zoster, lo cual apoya el hecho de que en realidad se trata de una manifestación de herpes zoster.

La erupción de herpes zoster es generalmente unilateral, no atraviesa la línea media y casi siempre se encuentra limitado a un área de piel inervada por un solo ganglio sensitivo. El herpes zoster se presenta con mayor frecuencia en aquellas áreas donde la varicela fué mas abundante.

Las áreas con mayor frecuencia afectadas son aquellas inervadas por el trigémino, en especial la división oftálmica, y en el tronco en los dermatomas correspondientes de T3 a L2. La región torácica se encuentra afectada en más de la mitad de los casos reportados, y las lesiones casi nunca se presentan mas allá de los codos o las rodillas.

En la mayoría de los casos es posible encontrar linfadenopatía regional y el líquido cefalorraquídeo con frecuencia muestra pleocitosis ligera de predominio linfocitario y una elevación en el contenido de proteínas.

Aún cuando las lesiones individuales del herpes zoster y de la varicela son indistinguibles, aquellas del herpes zoster tienden a evolu-

cionar más lentamente y a menudo consisten de vesículas arracimadas sobre una base eritematosa. Las lesiones principian como máculas y pápulas eritematosas que a menudo aparecen primero en los lugares donde se encuentran las ramas superficiales del nervio sensitivo afectado.

Las vesículas se forman en 12 a 24 horas y se convierten en pústulas al tercer día. Estas se secan y forman costras en 7 a 10 días. Las costras persisten 2 a 3 semanas. En individuos normales continúan apareciendo lesiones durante 1 a 4 días y a veces hasta por 7 días. Se puede encontrar al virus hasta por una semana después de que aparece la erupción. Esta es más severa y de mayor duración en personas ancianas y es menos severa y de corta duración en niños. El dolor segmentario es una característica prominente en personas de edad avanzada y por lo general cede a medida que se desprenden las costras. El dolor es poco importante en niños, es fácilmente controlado con analgésicos comunes.

Diez a 15 % de los casos de herpes zoster afectan la división oftálmica del trigémino. La erupción del zoster oftálmico se puede extender desde el nivel del ojo hasta el vértice del cráneo pero no atravieza la línea media de la cabeza. El ojo es respetado cuando se afecta únicamente las ramas supratrocleares y supraorbitarias. Cuando hay invasión de la rama nasociliar puede haber conjuntivitis y queratitis, escleritis, iridociclitis, parálisis de músculos extraoculares, ptosis y midriasis. En un tercio de los casos hay erupción herpética en la punta y lado de la nariz. Por lo tanto, cuando el zoster oftálmico afecta el lado de la nariz, se debe prestar especial atención en revisar el estado del ojo.

Es raro que el herpes zoster afecte la segunda y tercera división del nervio trigémino u otros pares craneales. Cuando esto llega a suceder, puede haber síntomas y lesiones en la boca, oídos, faringe o laringe. (56)

El síndrome de Ramsey-Hunt consiste en parálisis facial con her-

pes zoster del ganglio geniculado. Además de parálisis facial severa se encuentra una erupción de vesículas en faringe, conducto auditivo externo o membrana timpánica y también en otras regiones del cráneo. A menudo hay afección asociada del octavo par craneal y en estos casos se encuentra tinnitus, vértigo y sordera (57).

COMPLICACIONES DEL HERPES ZOSTER.

La neuralgia postherpética se presenta en 10 a 15 % de los casos. El síndrome de neuralgia postherpética se define como la persistencia del dolor después del herpes zoster. El dolor de la neuralgia persiste en el herpes zoster en 12 a 20% de los pacientes después de la cicatrización de las vesículas. Cuatro semanas después de la curación se encuentra dolor en 9% de los casos y de éstos, $\frac{1}{2}$ lo presentan al año. Este dolor se describe como una molestia de moderada a intensa.

Los estudios estadísticos refieren que la frecuencia y severidad del dolor es mayor en pacientes ancianos en donde la proporción de pacientes con dolor alcanza el 50% después de la séptima década.

Los pacientes con neuralgia postherpética se quejan de dolor constante asociado a depresión y signos vegetativos como trastornos del sueño, anorexia, lasitud, constipación y disminución de la libido. El dolor es cualitativamente parecido al de la neuralgia aguda, refiriéndose alguna combinación de quemadura, ardor y comezón. Muchos pacientes refieren alodinia (dolor por un estímulo no nocivo) ó hiperpátia (dolor prolongado y radiado después de estímulos nocivos y no nocivos) superimpuesto al componente continuo del dolor (58).

Hope-Simpson encontró que la neuralgia postherpética predomina en mujeres en una proporción 2:1. La distribución por dermatomas refleja aquella del herpes zoster con predilección por los dermatomas torácicos, especialmente T5 y por la división oftálmica del nervio trigémino.

Histopatológicamente se encuentra que en la fase aguda, poco después de que las vesículas han curado, los nervios periféricos cercanos a la piel cicatrizada muestran degeneración walleriana que cursa con proliferación de fibroblastos y aumento del colágeno que culmina con la transformación de la fibra nerviosa en una masa sólida de tejido fibroso con

escasas fibras nerviosas mielinizadas pequeñas. Se apreció una disminución del número de fibras mielinizadas grandes en relación con las fibras pequeñas no mielinizadas (59).

Se cree que el dolor e hiperestesia de la neuralgia postherpética se deben a destrucción preferencial de fibras mielinizadas grandes en el nervio periférico, quedando un exceso de fibras pequeñas mielinizadas y no mielinizadas. Esto resulta en pérdida de los impulsos aferentes inhibidores conducidos por las fibras mielinizadas grandes con un bombardeo aferente nociceptivo sin oposición a nivel de la médula espinal (60).

El manejo de la neuralgia postherpética es una tarea formidable. El tratamiento debe iniciarse con antidepresivos tricíclicos, generalmente amitriptilina. Si no es tolerado ó si se obtiene escasa analgesia después de dos semanas a dosis de 25 mg por vía oral cada 8 horas, se recomienda intentar con otro antidepresivo. Es aconsejable agregar un anticonvulsivante en caso de existir un componente lancinante prominente en el dolor. Se ha empleado carbamazepina, difenilhidantoína, valproato y clonazepam. Algunos han empleado neurolépticos, pero éstos no han sido valorados en estudios controlados y tienen riesgos elevados en el paciente geriátrico.

Con la institución del tratamiento farmacológico se aconseja instalar una técnica neuronummentativa periférica, ya sea con estimulación eléctrica transcutánea ó contrairradiación con un rocío vapoenfriante. En 1 a 2 semanas se puede evaluar si alguna de estas técnicas brinda alguna ventaja en algún caso en particular.

Se recomienda además iniciar con un programa de terapia física para integrar la función y disminuir el dolor muscular.

En caso de persistir el dolor se puede considerar la práctica de algún procedimiento invasivo. Se debe valorar el riesgo que esto entraña en comparación con la incapacidad y desesperación ocasionados por el dolor.

Los bloqueos simpáticos, inyección de esteroides subcutáneos y tratamiento de la piel hiperestésica con crioanalgesia son de escaso riesgo pero también tienen poca efectividad.

Los procedimientos neuroablativos ya sean quirúrgicos ó anestésicos conllevan un gran riesgo con solo mejoría transitoria del dolor y deberán ser evitados. Se indican únicamente en casos verdaderamente refractarios en donde el dolor es incapacitante y todos los otros procedimientos son ineficaces ó no son tolerados. La lesión de la zona de entrada a nivel de la raíz dorsal y la estimulación cerebral profunda son los procedimientos mas promisorios y recientes para el manejo de los síndromes de deafferentación, entre los cuales se encuentra incluida la neuralgia postherpética(58).

La anestesia del dermatoma afectado es otra de las secuelas frecuentes. Es particularmente molesta cuando se presenta en el area inervada por el nervio oftálmico.

Cuando la erupción es severa puede haber gangrena superficial con retardo de la cicatrización y la consecuente formación de cicatrices, en algunos casos se trata de cicatrices hipertróficas y hasta queloides (61).

El zoster oftálmico muestra una elevada frecuencia de complicaciones, especialmente cuando hay afección de las ramas nasociliares, porque el virus varicela-zoster tiene acceso directo a las estructuras intraoculares. El ojo se vé afectado en 20 a 50% de los casos con zoster oftálmico. Las complicaciones que se ven incluyen: retracción cicatricial del párpado, ptosis parálitica, queratitis epitelial aguda, escleritis, uveítis, glaucoma secundario, parálisis oculomotora, coriorretinitis y neuritis óptica. La sensibilidad corneal se encuentra afectada casi siempre. Cuando la afección es severa, puede ocasionar queratitis neurotrópica y ulceración crónica. En raras ocasiones se puede encontrar infección bacteriana secundaria precediendo a una panoftalmítis que requiere enucleación.

Se encuentra angeitis cerebral granulomatosa con hemiplejía contralateral en algunas ocasiones. Esta complicación se apreció en 4 de 86 pacientes con zoster oftálmico en la clínica Mayo entre 1975 y 1980 (62).

La diseminación mas extensa que produce una erupción parecida a la de la varicela (herpes zoster generalizado) ocurre en 2 a 10% de los pacientes. La mayoría cursa con algún defecto inmunológico debido ya sea a una neoplasia subyacente, síndrome de inmunodeficiencia o que se encuentre en tratamiento con inmunosupresores (63, 64, 65, 53).

En 1 a 5% de los pacientes con herpes zoster se encuentra parálisis motora. Esto resulta de la extensión directa de la infección a partir de un ganglio sensitivo a partes adyacentes del sistema nervioso. Los déficits motores ligeros pasan desapercibidos en frecuencia en el herpes zoster toracolumbar, pero cuando el zoster afecta los pares craneales, la frecuencia de afección motora alcanza 10 a 20% (66, 67).

La parálisis principia a las dos semanas de la erupción y casi siempre afecta grupos musculares con inervación contigua a la del dermatoma afectado. Las parálisis oculomotoras y faciales se encuentran en el zoster cefálico. Puede haber parálisis diafragmática unilateral con el zoster cervical homolateral y en los casos de zoster que afecta miembros y tórax, puede haber parálisis correspondientes. (68).

Cuando el herpes zoster se presenta en la región del sacro y en pubis, puede haber trastornos de la función de la vejiga y del ano (69).

Los casos poco frecuentes en los que el miotoma y el dermatoma afectados se encuentran distantes pueden ser el resultado de mielitis extensa. La recuperación total o funcional se presenta en la mayoría de los casos (70).

Las raíces nerviosas posteriores contienen fibras sensitivas que se originan en las vísceras así como en la piel. Esto explica la ocurrencia ocasional de lesiones viscerales en pacientes con herpes zoster.

Las vísceras afectadas presentan la inervación correspondiente al dermatoma afectado. Se han encontrado lesiones vesiculares en la mucosa gástrica en pacientes con herpes zoster torácico (71).

La hemicistitis por herpes zoster se encuentra en casos de herpes zoster de la región inguinocrural y en algunos casos de herpes de la región sacrococcígea

Cuando el herpes zoster es de localización craneal o cuando el episodio es severo, puede presentarse un cuadro de encefalitis o de encefalomielitis. Existen muchos datos que orientan a pensar que la mayoría, si no es que todas las complicaciones neurológicas del sistema nervioso central por herpes zoster, son el resultado directo de invasión por el virus varicela-zoster. La desmielinización que se encuentra en la encefalitis por herpes zoster puede ser producida por infección de los oligodendrocitos.

Otros investigadores piensan que se trata de una encefalomielitis postinfecciosa autoinmune similar a la observada en la encefalomielitis del sarampión. Esto en base a la presencia de infiltrados perivasculares de células mononucleares y desmielinización; así como la falta de corroboración directa de infección por el virus varicela-zoster en casos de autopsia(72).

El virus llega al tejido encefálico por vía neural, especialmente cuando la meningoencefalitis es resultado de herpes zoster de los dermatomas craneales.

La hemipléjia contralateral que se presenta a veces en pacientes con herpes zoster oftálmico parece ser causada por angeftis granulomatosa segmentaria que afecta las arterias cerebrales ipsilaterales (73).

El virus puede llegar a los vasos por diseminación directa a partir del nervio trigémino ó a través de las ramas del nervio oftálmico que inervan las meninges y la mayoría de las arterias que se han encontrado

afectadas. La asociación temporal con herpes zoster y el hallazgo de partículas parecidas a herpesvirus por microscopía electrónica de las paredes de los vasos afectados y en las células gliales adyacentes sugiere que la angiítis es debida a invasión de las paredes arteriales por el virus varicela-zoster (74).

La frecuencia de meningoencefalitis aumenta en el herpes zoster craneal y en pacientes inmunodeprimidos y la mayoría de los casos se presentan cuando hay diseminación del virus varicela-zoster. Generalmente los pacientes se recuperan, pero muchos quedan con secuelas entre las que se incluyen la neuralgia postherpética, infecciones oftálmicas crónicas y parálisis motoras (75).

Otra complicación del herpes zoster que está siendo reconocida con mayor frecuencia es la angiítis granulomatosa de las arterias cerebrales que ocasiona un síndrome de zoster oftálmico y hemiplejía contralateral retardada (76).

Se presenta semanas o meses después del episodio de zoster oftálmico; aproximadamente 8 semanas en promedio. Puede ocurrir un infarto cerebral aislado, un infarto en evolución o bien, como ataques de isquemia cerebral transitoria.

En vista de que las manifestaciones clínicas son similares a las crisis hipertensivas y de que el inicio retardado puede obscurecer la relación que existe con el herpes zoster, este síndrome es diagnosticado pocas veces. Las arteriografías cerebrales muestran estrechamiento segmentario u oclusión de las arterias cerebrales ipsilaterales al zoster oftálmico.

Aún cuando pueden ocurrir muchos infartos en el curso de algunas semanas, las recurrencias posteriores son poco frecuentes y el padecimiento parece ser autolimitado. La mortalidad en los casos reportados es de 15% (1).

HERPES ZOSTER EN INMUNODEPRIMIDOS.

Los pacientes con SIDA cursan con cuadros diseminados y severos. Lo más frecuente es que la infección rebase la delimitación del dermatoma para extenderse más allá, inclusive alcanzando la diseminación generalizada a todo el cuerpo (77).

Asimismo, los episodios son severos y las lesiones más serias llegando a constituir grandes úlceras necróticas en algunos casos (78).

En otras ocasiones las lesiones no son características y pueden ser confundidas fácilmente con otros padecimientos (79).

La infección puede adquirir un carácter crónico y los pacientes llegan a cursar con dificultades a pesar de la administración de tratamientos específicos (80).

Casi la mitad de los pacientes con enfermedad de Hodgkin desarrollan herpes zoster en algún momento de su enfermedad, especialmente los pacientes con padecimientos muy avanzados y en aquellos que reciben combinaciones de radioterapia con quimioterapia (81).

Es muy frecuente que haya necrosis de la piel y formación de cicatrices, así como una mayor frecuencia de neuralgia postherpética. Se puede encontrar diseminación cutánea en el 25 a 50% de los enfermos. Aproximadamente el 10% de los pacientes con lesiones cutáneas diseminadas desarrollan infección visceral diseminada, especialmente en pulmón, hígado y cerebro, que con frecuencia conduce a la muerte. (82)

La frecuencia y la severidad del herpes zoster también se encuentran muy incrementadas en pacientes sometidos a trasplantes de médula ósea, trasplantes renales, trasplantes cardíacos, especialmente cuando son manejados con terapia inmunosupresora (21).

Se ha descrito un síndrome semejante a la leucoencefalopatía multifocal progresiva después de herpes zoster en dos pacientes immuno-

deprimidos (83).

Los dos pacientes presentaban defectos neurológicos multifocales progresivos asimétricos y convulsiones focales y fallecieron en pocos meses. En la autopsia se encontraron lesiones multifocales, principalmente en la unión cortical de la materia gris con la blanca. Se apreció desmielinización, necrosis e inclusiones intranucleares eosinófilas Cowdry tipo A en los oligodendrocitos, neuronas y astrocitos. Se detectaron partículas virales tipo herpesvirus y antígeno del virus varicela-zoster en estas células. Una de las cosas que más llamó la atención en estos dos casos es el gran intervalo entre el cuadro de herpes zoster y el inicio de los síntomas neurológicos. En un caso el intervalo fué de 9 y el otro de 20 meses.

Esto, junto con el gran intervalo entre el zoster oftálmico y el inicio de los síntomas en pacientes con angéftis granulomatosa sugiere que, además de establecer infecciones latentes, el virus varicela-zoster puede producir una infección subclínica prolongada, principalmente en pacientes que carecen de las defensas normales adecuadas para eliminar a las células infectadas por el virus y prevenir la diseminación de célula a célula de la infección por el virus. (83)

Cuando se examinan cortes histopatológicos de tejido tomado de las lesiones cutáneas producidas por el virus varicela-zoster se aprecia que las células infectadas muestran "degeneración balonizante" con la formación de cuerpos de inclusión intranucleares y de células gigantes multinucleadas(84).

Las células individuales afectadas rápidamente se hinchan y adquieren un citoplasma vacuolado pálido. Los núcleos exhiben marginación de la cromatina y contienen cuerpos de inclusión.

En etapas iniciales de la infección, los cuerpos de inclusión pueden ser homogéneos y moderadamente basofílicos y a menudo ocupan el núcleo casi por completo. Rápidamente se transforman en cuerpos de inclusión acidófilos bien delimitados. Están separados del anillo intensamente basofílico de la cromatina marginada en la membrana nuclear por una zona clara o "halo".

Las células gigantes multinucleadas están formadas principalmente por la fusión de células infectadas adyacentes. La fusión celular se encuentra mediada por glucoproteínas virales que aparecen en las membranas celulares de las células infectadas en etapas tempranas del ciclo de replicación del virus varicela-zoster. Esto facilita la propagación de célula a célula de la infección, aún en presencia de anticuerpos capaces de neutralizar al virus extracelular. Ni las células gigantes multinucleadas ni los cuerpos de inclusión intranucleares se encuentran en las lesiones vesiculosas ocasionadas por los poxvirus(sarampión ó vacuna) ó enterovirus (virus ECHO y virus Coxsackie) (84).

El herpes zoster cursa con inflamación aguda del nervio y ganglio sensorial correspondientes. El ganglio muestra infiltración intensa por linfocitos, necrosis de fibras y células nerviosas, proliferación de células endoteliales con infiltrado linfocítico perivascular, hemorragia focal

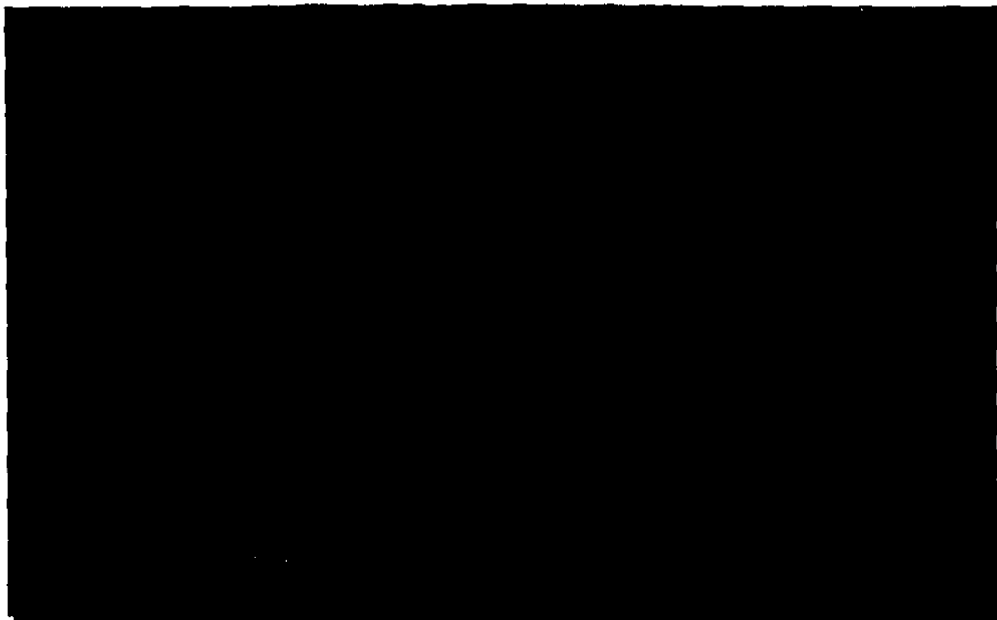


FIGURA 3.- Corte histopatológico de una lesión cutánea de herpes zoster. Se aprecia una vesícula intraepidérmica con material hialino eosinófilo en su interior. Hay células gigantes multinucleadas con citoplasma vacuolado. En dermis se encuentra edema, vasodilatación y un infiltrado inflamatorio. Tinción de hematoxilina-eosina.

e inflamación de la vaina del ganglio. Las células y las neuronas contienen cuerpos de inclusión intranucleares característicos, partículas virales visibles por microscopía electrónica y antígenos para el virus varicela-zoster, demostrables por inmunofluorescencia.

Existe cierto grado de degeneración neuronal e infiltración linfocitaria en los ganglios adyacentes ipsilaterales.

El nervio periférico muestra infiltración linfocitaria difusa y hemorragia focal con degeneración de axones y desmielinización de fibras nerviosas sensitivas. Se encuentran partículas virales y antígenos al virus varicela-zoster en las células de Schwann y células perineurales. Estos cambios inflamatorios y degenerativos se pueden rastrear en sentido distal hasta las ramas que innervan la piel afectada (10).

La reacción inflamatoria en el ganglio también se extiende en sentido proximal para afectar la raíz nerviosa posterior y difundirse a regiones adyacentes de la médula espinal y tallo encefálico produciendo una mielitis segmentaria que es predominantemente unilateral y afecta los cuernos posteriores mas intensamente que a los anteriores.

Existe degeneración de fibras nerviosas en las columnas posteriores. Hay cambios inflamatorios en la materia gris de los cuernos posteriores y anteriores con infiltración linfocitaria perivenosa, necrosis neuronal diseminada y neuronofagia. Estos cambios se pueden extender 2 ó mas segmentos además del correspondiente a la erupción cutánea. Es común encontrar una leptomeningitis linfocitaria moderada, mas intensa en los segmentos y raíces nerviosas afectadas.

Puede ocurrir inflamación severa y degeneración de la raíz nerviosa anterior por debajo de las meninges y en la porción contigua del ganglio sensitivo afectado produciendo una radiculitis motora verdadera.

Cuando la respuesta inflamatoria aguda es muy intensa, es seguida



FIGURA 4.- A mayor detalle se aprecian células multinucleadas con citoplasma vacuolado pálido. Los núcleos exhiben marginación de la cromatina y contienen cuerpos de inclusión homogéneos y basófilos que en algunos casos ocupan el núcleo casi por completo. Tinción con hematoxilina-eosina.

por fibrosis en el ganglio y el nervio. Estas observaciones, junto con el aislamiento del virus varicela-zoster del ganglio sensitivo, líquido cefalorraquídeo y tejido del sistema nervioso central indican que los cambios patológicos en el herpes zoster son el resultado directo de la infección del tejido neuroencefálico por el virus varicela-zoster (59).

A veces, el herpes zoster se complica con meningoencefalitis o con mielitis. En estos casos la afección al sistema nervioso central no está restringida a segmentos que corresponden al dermatoma afectado.

Los hallazgos histopatológicos en la meningoencefalitis por herpes zoster incluyen desde infiltración focal por células mononucleares de la leptomeninges hasta la encefalitis necrotizante aguda con encefalomalacia perivenosa, degeneración de mielina y de axones, infiltración por macrófagos y cuerpos de inclusión intranucleares típicos, así como partículas virales en los oligodendrocitos, neuronas y astrocitos.

La presencia del virus varicela-zoster en el tejido nervioso afectado ha sido demostrada por aislamiento del virus, con tinciones especiales y por técnicas de inmunoperoxidasa (66).

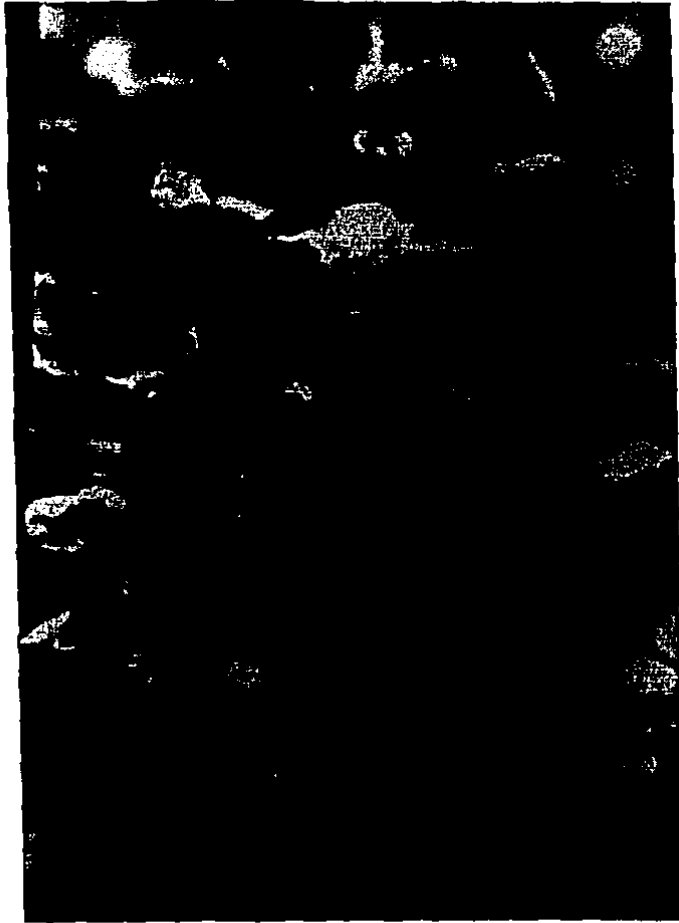


FIGURA 5.- Células epiteliales que contienen cuerpos de inclusión intranucleares basófilos con marginación de la cromatina nuclear. Hay células gigantes multinucleadas con citoplasma vacuolado. Tinción con hematoxilina-eosina.

DIAGNOSTICO CLINICO DEL HERPES ZOSTER.

Clinicamente es fácil de hacer el diagnóstico en la mayoría de los casos. La erupción de vesículas en racimo sobre una piel eritematosa distribuida en la topografía de un dermatoma y que se acompaña de dolor intenso da lugar a pocas confusiones. Sin embargo, existen casos en los que se puede confundir el diagnóstico. Las dermatitis por contacto, quemaduras e infecciones bacterianas localizadas pueden simular un cuadro de herpes zoster en algunas ocasiones, pero una historia clínica cuidadosa y el examen de las lesiones (Incluyendo un frotis de Tzanc para la identificación de células gigantes multinucleadas y cuerpos de inclusión intranucleares.) eliminará cualquier confusión.

El herpes zoster diseminado puede ser confundido con varicela cuando existe diseminación amplia del virus varicela-zoster. En la fase pre-eruptiva el herpes zoster puede ser confundido con facilidad con otras causas de dolor como pleuritis, infarto agudo del miocardio, colecistitis, apendicitis, cólico renal o colapso de un disco intervertebral. Algunas veces la aparición temprana de linfadenopatía regional y anomalías sensoriales cutáneas localizadas (hiperestesia o discatesia) nos proporcionan la clave para hacer el diagnóstico.

El herpes simple zosteriforme da un cuadro clínico que se parece al del herpes zoster. Es común que exista una historia de recurrencias múltiples en el mismo sitio si se trata de herpes simple. El aislamiento del virus ó la identificación del antígeno del virus varicela-zoster ó del virus del herpes simple; ó la obtención de ácidos nucleicos en el material que se obtiene de las lesiones es la única manera confiable de hacer la diferenciación entre estas dos entidades.

DIAGNOSTICO POR LABORATORIO .

Los estudios de laboratorio de rutina no son útiles para hacer el diagnóstico. Una de las técnicas mas útiles es el citodiagnóstico de Tzanc. El hallazgo de células gigantes multinucleadas y de células epiteliales que contienen cuerpos de inclusión intranucleares acidófilos ayuda a diferenciar las lesiones cutáneas producidas por el virus varicela-zoster de otras lesiones cutáneas similares, excepto de aquellas que son producidas por el virus del herpes simple (85).

Estas células pueden ser demostradas en el frotis preparado con material obtenido por raspado de la base de una vesícula y teñido con hematoxilina-eosina, giemsa, papanicolau o tinción múltiple de Paragon según la técnica propuesta por Tzanc (86).

En un estudio reciente se hace la comparación de el frotis de Tzanc con técnicas de inmunofluorescencia para determinar la efectividad de estas dos técnicas en el diagnóstico diferencial. Se encontró que la inmunofluorescencia y el frotis de Tzanc son mas sensibles que el aislamiento por cultivo del virus cuando se trata de hacer la detección del virus varicela-zoster y el virus del herpes simple. Por lo tanto, fué menos específico que la inmunofluorescencia que requiere de anticuerpos monoclonales y de costo considerablemente mayor (87).

Las biopsias proporcionan material para el estudio histopatológico facilitando el diagnóstico en la etapa prevesicular. La identificación de partículas de herpesvirus en el líquido vesicular ó en los tejidos por microscopía electrónica es otra manera de llegar al diagnóstico.

Sin embargo, ni la microscopía electrónica, ni el frotis de Tzanc pueden diferenciar una infección por virus varicela-zoster de una infección por virus herpes simple. El diagnóstico definitivo, así como la diferenciación de infecciones producidas por el virus del herpes simple se pue-

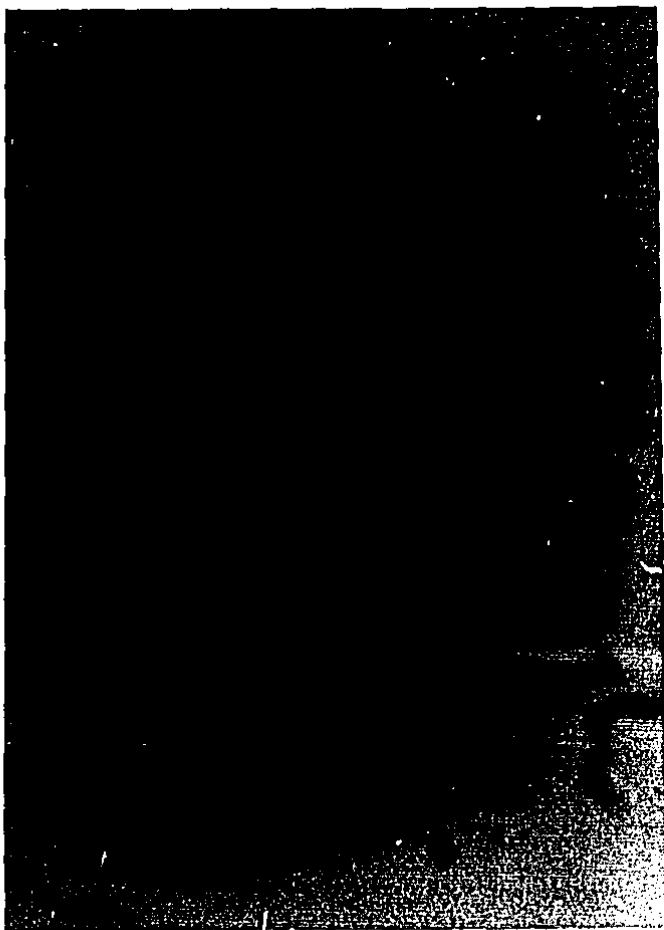


FIGURA 6.- Frotis de Tzane. Se encuentra una célula epitelial con degeneración balonizante que semeja imagen en vidrio esmerilado. Existe vacuolización del citoplasma. El núcleo presenta mayor densidad de la periferia por marginación de la cromatina nuclear.

de lograr aislando al virus de líquido vesicular inoculándolo en cultivos tisulares adecuados o por identificación directa de los antígenos del virus varicela-zoster o sus ácidos nucleicos en el material de las lesiones cutáneas ó tejidos infectados (89).

Se puede hacer un diagnóstico rápido y específico mediante la identificación en células obtenidas por raspado de la base de vesículas o úlceras, costras o tejido obtenido mediante biopsia. Los antígenos virales pueden ser puestos en evidencia en el líquido vesicular por contrainmunolectroforesis.

Mediante inmunofluorescencia ó tinción de inmunoperoxidasas, es posible identificar células individuales infectadas y detectar antígenos del virus varicela-zoster en etapas tardías de la enfermedad, cuando los cultivos ya no son positivos (90).

Otra manera sensible y rápida de lograr la detección de antígenos es mediante los inmunoadsorbentes enzimáticos. El empleo de anticuerpos monoclonales puede mejorar la sensibilidad de estas técnicas (87).

Siempre es importante hacer las determinaciones de las muestras de cada toma con antisuero para el virus varicela-zoster, virus herpes simple tipos 1 y 2 y antígenos de control en paralelo junto con tejidos de control infectados y no infectados por el virus (88).

La hibridización de ácidos nucleicos con marcadores radioactivos se emplea para hacer la determinación de ácidos nucleicos virales. Este método también es sensible y específico (1).

Las pruebas de fijación del complemento se emplean en el diagnóstico retrospectivo de casos convalescientes cuando se cuenta con muestras tomadas durante la fase aguda (para la comparación) y son útiles para la identificación de individuos susceptibles que pueden ser candidatos para profilaxis ó cuarentena.

La prueba de fijación del complemento tiene dos desventajas:

1) Una elevación de los títulos de fijación del complemento al virus varicela-zoster o virus del herpes simple no es diagnóstica si el anticuerpo a ambos virus se encuentra elevado, ya que la infección por ambos virus puede provocar una respuesta anamnésica heteróloga.

2) Los títulos de anticuerpos fijadores del complemento decrecen algunos meses después de la infección por el virus varicela-zoster hasta llegar a niveles que no son detectables. En consecuencia, la prueba de fijación del complemento no es útil para distinguir entre adultos inmunes y adultos susceptibles.

Las determinaciones de anticuerpos por inmunofluorescencia indirecta tienen desventajas similares en cuanto a especificidad con las de las pruebas de fijación del complemento (91).

Las pruebas de neutralización del virus varicela-zoster son sensibles y específicas, pero muy elaboradas y técnicamente difíciles. Se encuentran disponibles solo en laboratorios de investigación.

Se han desarrollado algunas técnicas nuevas para medir las respuestas humorales al virus varicela-zoster. Estas incluyen:

1) La determinación por inmunofluorescencia de anticuerpos contra el virus varicela-zoster inducida por antígenos de membrana (FAMA) que es capaz de diferenciar a los adultos susceptibles de los inmunes.

2) La determinación de adherencia inmune por hemaglutinación (IAHA), que es un poco menos sensible que FAMA.

3) Radioinmunoanálisis rápido de Proteína A Estafilocócica marcada con 125 que es más sensible y fácil de realizar que el FAMA.

4) Análisis inmunoabsorbentes ligados a enzimas (ELISA) que son comparables a FAMA en cuanto a la capacidad de distinguir adultos susceptibles de adultos inmunes; pero que son más sensibles y fáciles (92).

5) Un radioinmunoanálisis de fase sólida para medir respuestas de

IgG, IgM, e IgA específicas para el virus varicela-zoster.

6) La medición de la respuesta proliferativa in vitro de los linfocitos de sangre periférica a los antígenos del virus varicela-zoster se correlaciona paralelamente con las determinaciones de la inmunidad, demostrado por análisis comparativo con FAMA.

7) En el Japón se ha empleado una intradermorreacción con excelentes resultados para la determinación de los individuos susceptibles de los que son inmunes (93).

En todas estas determinaciones se requiere contar con controles adecuados para lidiar con el problema de las respuestas heterotípicas debidas a infección por otros herpes-virus.

TRATAMIENTO.

MEDIDAS GENERALES:

En la mayoría de los casos el herpes zoster se inicia con dolor intenso, incapacitante y continuo. Es importante señalar que antes de iniciar cualquier manejo, se deberá aliviar este dolor.

Con frecuencia es necesario iniciar el tratamiento con analgésicos por vía parenteral. En la mayoría de los casos es suficiente la administración inicial de 2 gramos de dipirona por vía intramuscular para calmar del dolor en la consulta inicial. Se continúa después con analgésicos por vía oral. Posteriormente se deberá iniciar el tratamiento sintomático.

Se puede lograr mejoría sintomática y acelerar la resolución de las lesiones mediante el empleo de compresas húmedas. De preferencia se emplean fomentos con agua de vegeto seguidos por la aplicación de una pasta secante. Se han reportado buenos resultados con el empleo de pomada de sulfadiazina argéntica (94).

Están totalmente contraindicados los corticoides tópicos.

MANEJO CON FARMACOS: ESTUDIOS NO CONTROLADOS.

Los tratamientos antiguos del herpes zoster agudo se basaban en reportes anecdóticos en donde no se hacía ningún intento para diferenciar los diversos efectos del tratamiento.

Algunos tratamientos que se han empleado incluyen la administración parenteral de epinefrina (95), la administración de extracto de pituitaria posterior y la administración de yoduro de sodio (96). También se utilizó la antitoxina diftérica (97), veneno de víbora (98), vacuna de sarampión (99), procaína (100), mesilato de dehidroergotamina (101) y cloruro de tetracetilamonio (102).

Nunca han sido valorados en estudios adicionales y a pesar de la vehemencia dramática con que han sido apoyados en algunos casos, estos tratamientos han caído en desuso.

Otro tratamiento ocurrido en esta época para el manejo de la neu-

ralgia postherpética fué la protamida; una solución estéril de enzimas proteolíticas modificadas obtenidas del estómago de cerdo. Boundy publicó un estudio randomizado con placebo-control en el cual no se apreció ninguna mejoría del dolor, aumento de la cicatrización o disminución de la frecuencia de neuralgia postherpética (103).

Actualmente, este medicamento es empleado con frecuencia en nuestro medio para el tratamiento de la neuralgia del herpes zoster.

También aparecieron algunos reportes de casos tratados con buenos resultados con tetraciclinas (104) y con cloramfenicol (105).

Otros entusiastas abogaron por el empleo de radioterapia al ganglio sensitivo involucrado (106) y otros por la aplicación de corriente galvánica directa al nervio afectado (107).

La radioterapia pronto se abandonó, pero el uso de corriente eléctrica a manera de estimulación nerviosa eléctrica transcutánea, se ha convertido en una forma muy común y popular de tratamiento para una amplia variedad de afecciones dolorosas, incluyendo la neuralgia postherpética.

Se postula que su mecanismo de acción es la estimulación de los sistemas moduladores del dolor sementario a través de la estimulación de fibras nerviosas periféricas gruesas residuales. Esta teoría está en concordancia con los conceptos aceptados actualmente sobre la fisiopatología del dolor.

El empleo de esta modalidad en el tratamiento del herpes zoster agudo nunca ha sido aceptada, quizá debido a la dificultad de implantar el sistema de electrodos sobre una región de piel dañada.

En los últimos 12 años han aparecido otros reportes anecdóticos con métodos de tratamiento tan promisorio como los anteriores. En 1979, Lawrence propone la autohemoterapia con inyección intramuscular de la sangre del mismo paciente sin contar con bases científicas para el procedimiento (108).

En otros estudios se ha reportado alivio del dolor con el empleo

de clorprolixeno (109). No se propone su mecanismo de acción.

Algunos reportan analgesia y aceleración de la cicatrización de las lesiones con griseofulvina (110) y con cimetidina (111). En estos casos el efecto benéfico se atribuye al efecto simpaticolítico de la griseofulvina y en el caso de la cimetidina se propone una aumento de la función inmune. Ninguno de estos dos medicamentos ha sido valorado en estudios controlados.

Se observa una acción rápida y alivio del dolor con el empleo de emetina y dehidroemetina, presumiblemente por sus acciones simpaticolíticas. Se estudió la dehidroemetina comparandola con triamcinolona por vía oral y se encontró que la primera fue mas eficaz, pero no se trata de un estudio bien controlado y no han aparecido estudios posteriores que apoyen el valor de esta forma de tratamiento (112, 113).

INMUNIZACION PASIVA

En 1962 Ross demostró que la administración de gamaglobulina inmune a niños normales expuestos a casos de varicela modifica la severidad de la infección con ausencia de síntomas prodrómicos, disminución de la temperatura y menor número de lesiones (114).

A partir de entonces se ha intentado obtener preparaciones con mayores títulos de anticuerpos específicos y a limitar su empleo al periodo de mayor efectividad; es decir, dentro de los 3 primeros días después de la exposición a casos de varicela.

Los pacientes normales con herpes zoster no se benefician con la administración de globulina zoster inmune. Los pacientes inmunodeprimidos con herpes zoster y que muestran una respuesta humoral deficiente o retardada presentan una mayor frecuencia de enfermedad diseminada (115). Esto motivó a Stevens y Merigan a conducir un estudio doble ciego controlado con inmunoglobulina zoster en pacientes inmunocomprometidos con herpes zoster; a pesar de un nivel de anticuerpos mucho mas elevado contra el virus varicela-zoster, la glo-

bulina zoster immune no demostró ser superior a la globulina sérica immune normal en la prevención de la diseminación ó para disminuir la frecuencia de neuralgia postherpética.

Esto fué confirmado recientemente por Paryani y colaboradores empleando técnicas modernas para la determinación de títulos de anticuerpos específicos después de la administración de globulina sérica immune y de globulina específica para el virus varicela-zoster (116).

En teoría, las personas vacunadas pueden desarrollar herpes zoster posteriormente; ya sea por el virus de la vacuna (cepa Oka) ó por el virus silvestre ó por ambos. Esto se debe a que la vacuna no interfiere con la latencia del virus en las neuronas de los ganglios sensitivos y por lo tanto, no es preventiva de herpes zoster. Parece ser poco probable que el empleo de esta vacuna de virus vivo atenuado erradique las infecciones por virus varicela-zoster en el mundo (117).

MANEJO CON FARMACOS.

ESTUDIOS CONTROLADOS: ANTIVIRALES.

Si la inmunidad está conservada, el herpes zoster es autolimitable. En pacientes inmunocomprometidos, particularmente aquellos con deficiencia de la inmunidad celular se aprecia una enfermedad mas prolongada y grave, con mayor número de complicaciones viscerales y del sistema nervioso central. Obviamente que son estos pacientes los que mas tienen que ganar con un tratamiento antiviral efectivo.

El tratamiento antiviral específico es una innovación reciente. El interés se despertó con el descubrimiento de la deoxiuridina, uno de los primeros antivirales estudiados y considerado como efectivo en forma tópicamente para el tratamiento del herpes zoster en fase aguda (118).

Los resultados de los estudios no controlados fueron desalentadores tal como fué reportado por Wildenhoff y colaboradores (119).

Pero en dos estudios bien controlados se apreció que la idoxuridina al 5% en unguento de dimetilsulfóxido aplicado en fases tempranas de la enfermedad y continuado durante varios días favorece la rápida curación y disminuye el dolor (120).

No hubo mayor beneficio si se aumenta la concentración del fármaco y no existen datos de que disminuya la frecuencia de neuralgia postherpética (121).

Si tomamos en cuenta que el virus permanece latente en el nervio y que el inicio de la infección es a nivel del ganglio sensitivo espinal y de ahí se disemina por vía neural, además de que la diseminación viral es por contigüidad mas que por viremia para afectar la piel, es poco probable que el tratamiento tópico reduzca la frecuencia ó severidad de las complicaciones del herpes zoster, incluyendo la neuralgia postherpética.

Aún cuando se han propuesto multitud de tratamientos tópicos, pocos han sido sometidos a evaluación en estudios clínicos bien controlados.

Se ha intentado la administración de corticoides por vía subcutánea bajo la piel afectada, con ó sin anestesia local. Existen reportes de casos anecdóticos que abogan por este tipo de manejo. (122)

En otros estudios no se ha encontrado tan buena respuesta (123). Existe un gran interés por estudiar el potencial terapéutico de los corticoides por su capacidad de alterar la respuesta inmune, ya que ésta es presumiblemente un elemento central en la fisiopatología del herpes zoster.

Se encontró alivio rápido del dolor y una menor frecuencia de neuralgia postherpética en pacientes ancianos de alto riesgo en dos estudios (124). Ninguno de estos estudios fué doble ciego ni se empleo un grupo control manejado con placebo (125).

Un estudio doble ciego con grupo control manejado con placebo y con triamcinolona por vía oral en 34 pacientes con herpes zoster mostró

buena analgesia sin ningún efecto sobre el tiempo de curación de las lesiones. De los pacientes mayores de 60 años, solo 30% de los que recibieron esteroides presentaron dolor por más de dos meses en comparación con 73% de los del grupo control. Al año, un paciente de cada grupo continuaba con neuralgia postherpética (126).

Se encuentra diseminación del herpes zoster en algunos casos en los que se han empleado corticoides sistémicos. Esto es de esperarse cuando se administran estos medicamentos en un paciente en el que se supone que existe un defecto de la inmunidad celular (127).

Actualmente, el consenso general es a no emplear estos medicamentos en casos de herpes zoster, sobre todo en pacientes ancianos y en los que se encuentran inmunodeprimidos.

En estudios aislados se han mencionado otros tratamientos. Un estudio bien controlado en el que se empleó clorhidrato de amantadina, un agonista dopaminérgico, en 67 pacientes con herpes zoster en fase aguda demostró resolución rápida del dolor y de las lesiones cutáneas. Se sugiere que también hubo una menor incidencia de neuralgia postherpética, pero la muestra fue demasiado pequeña para tener significancia estadística (128).

Otro medicamento empleado ha sido el monofosfato de adenosina administrada por vía parenteral. Se apreció curación rápida y pronto alivio del dolor, pero en el editorial correspondiente se nos previene acerca de la sobreinterpretación de datos (129). No se proporciona una explicación del proqué de la eficacia del compuesto y la experiencia que se tiene acerca de su empleo en seres humanos es limitada.

Otros han empleado la administración de anestésicos locales en diversos sitios a lo largo del trayecto de la vía neural afectada por el herpes zoster para controlar el dolor. Estas incluyen la administración subcutánea bajo la piel afectada y bloqueos a nivel del nervio periférico, espacio paravertebral o espacio epidural. En todos los casos se encontró

desaparición del dolor (58).

El peso de las pruebas anecdóticas sugiere que el bloqueo simpático es una medida efectiva para el tratamiento del dolor cuando se realiza en etapas iniciales del herpes zoster.

Se ha intentado la administración parenteral de nucleósidos análogos capaces de inhibir la replicación del virus varicela-zoster por vía parenteral, para tratar de controlar la multiplicación y diseminación del virus (130).

El arabinósido de citosina y la iododeoxiuridina han demostrado ser ineficaces y tóxicos al ser administrados por vía sistémica. La ribavirina no es útil en el tratamiento del herpes zoster (130).

La eficacia del arabinósido de adenina (Ara-A, Vidarabina) en pacientes inmunocomprometidos con herpes zoster agudo quedó establecida en un estudio doble ciego con grupo control manejado con placebo (131).

Cuando se administró durante las primeras 72 horas a partir de la erupción a dosis de 10 mg por Kg IV por 12 horas cada día, por 5 días, la vidarabina disminuyó el periodo de formación de nuevas vesículas, aceleró la curación y redujo la diseminación de la erupción en el dermatoma primario. También disminuyó notablemente la frecuencia de diseminación cutánea y complicaciones viscerales y del sistema nervioso central (82).

Los pacientes con neoplasias linfoproliferativas, y los mayores de 50 años de edad presentan el mayor riesgo de complicaciones, y por lo tanto son los que mas se benefician con el tratamiento antiviral(1).

La vidarabina no redujo la frecuencia de neuralgia postherpética pero aparentemente reduce su intensidad y disminuye la duración de la fase aguda. La toxicidad de la vidarabina consistió principalmente en náuseas, vómitos, alteración subclínica de enzimas hepáticas, intranquilidad, insomnio y en algunos casos, halucinaciones. La toxicidad es autoli-

mitanté y no amerita la suspensión del tratamiento.(131)

El análisis de los pacientes manejados con placebo reveló que la administración concomitante de corticoides no disminuyó la frecuencia de neuralgia postherpética, pero sí prolongó la duración de la enfermedad, y propició la formación de nuevas lesiones cutáneas.

En otros estudios se ha demostrado que la administración de corticoesteroides, ya sea por vía oral ó parenteral, no disminuyen la frecuencia de neuralgia postherpética (132, 133).

El aciclovir se encuentra disponible para uso tópico, oral y parenteral.

Un estudio reportó una respuesta favorable al uso de aciclovir tópico en casos de herpes zoster en pacientes inmunodeprimidos. Se aceleró la cicatrización cutánea pero ni la propagación viral ni el dolor se modificaron.(7)

También se emplea el aciclovir tópico para el tratamiento de la queratouveítis viral en pacientes con zoster oftálmico. En estos casos, McGill y Chapman reportan una rápida cicatrización y menores recurrencias (130).

Los estudios doble ciego randomizados, con grupo de control tratados con placebo, en pacientes inmunodeprimidos con herpes zoster agudo demuestran que el aciclovir a dosis de 500 Mg por M² administrado por vía intravenosa cada 8 horas y por 7 días, detiene la progresión de la infección tanto en pacientes con enfermedad localizada como en pacientes con diseminación cutánea antes de el tratamiento (134).

El aciclovir aceleró la desaparición del virus de las vesículas y disminuyó marcadamente la diseminación visceral y cutáneas progresivas. El dolor desapareció más rápidamente en los pacientes que recibieron aciclovir y hubo menos casos de neuralgia postherpética; pero esta última diferencia no fue estadísticamente significativa. No se apreció toxicidad por el aciclovir (135).

La eficacia del aciclovir en adultos normales con herpes zoster ha sido evaluada en algunos estudios doble-ciego y con grupo de control tratado con placebo. A dosis de 5 mg por Kg. ó 500 Mg. por M² de superficie corporal cada 8 horas por vía intravenosa y por 5 días, el aciclovir acortó el periodo de reproducción viral y el dolor en la fase aguda de la enfermedad. No se encontró ninguna diferencia en cuanto a la frecuencia de neuralgia postherpética (136).

El mayor beneficio del tratamiento con aciclovir se encontró en pacientes mayores de 67 años de edad y en aquellos con fiebre. Estos son los pacientes en los cuales la enfermedad es de mayor severidad y más prolongada cuando no se administra tratamiento. El mayor beneficio se obtiene cuando el tratamiento se inicia en etapas tempranas de la enfermedad. No se encontró toxicidad (137).

Si bien el tratamiento antiviral disminuye las complicaciones como parálisis motoras y meningoencefalitis, los beneficios potenciales para la mayoría de los pacientes inmunológicamente normales no sobrepasan el costo ni la hospitalización que se requiere con el tratamiento por vía parenteral. Tampoco parece ser que se altera la frecuencia o la severidad de la neuralgia postherpética. Esta constituye la causa principal de morbilidad en pacientes con herpes zoster (58).

El aciclovir por vía oral es bien tolerado y probablemente es efectivo en el herpes zoster pero no ha sido bien estudiado. Lo que se puede esperar del tratamiento por vía oral es reducción en la formación de nuevas lesiones, aceleración de la curación y resolución con alivio del dolor intenso. Hasta ahora no se ha demostrado que el aciclovir sea preventivo de neuralgia postherpética. (130).

En un estudio hecho por Peterslund y colaboradores se concluye que los beneficios del aciclovir por vía oral son semejantes a los obteni-

dos con el aciclovir por vía parenteral (138).

Se sugiere que el aciclovir por vía oral se encuentra indicado en el tratamiento profiláctico de pacientes de alto riesgo con el fin de disminuir la frecuencia de infecciones por virus varicela-zoster (127).

Se deben tener presentes algunos hechos en lo referente al empleo del aciclovir en el tratamiento de infecciones por virus varicela-zoster:

1.- Los mejores resultados se obtienen cuando el tratamiento se inicia en etapas tempranas de la enfermedad, de preferencia antes de 72 horas.

2.- El virus varicela-zoster es menos sensible que el virus del herpes zoster al aciclovir. Se requieren niveles séricos de aciclovir de 2 a 10 veces más elevados para evitar la replicación viral.

3.- Se ha demostrado resistencia del virus al aciclovir.

4.- La absorción del aciclovir en el tracto gastrointestinal es errática. Se calcula que únicamente el 20% del fármaco se absorbe, aproximadamente.

5.- El aciclovir es excretado casi en su totalidad por el riñón.

Algunos de los aspectos prácticos de la administración de aciclovir incluyen:

1.- La dosis de aciclovir administrada por vía intravenosa generalmente es de 500 mg por M² de superficie corporal ó 5 a 10 Mg. por kilogramo cada 8 horas en infusión de una hora durante un promedio de 7 días. Estas dosis de fármaco por vía intravenosa se deben administrar con mucho cuidado en pacientes con deterioro de la función renal. Es necesario mantener al paciente hidratado y con buenos volúmenes urinarios. Además, se deberá monitorizar el estado mental del paciente.

2.- Cuando se administra el medicamento por vía oral, la dosis varía de 400 a 800 mg cada 4 horas durante 5 a 10 días. Aún cuando algunos pacientes con cepas sensibles de virus ó posiblemente con una absorción ex-

cepcionalmente buena del fármaco, pueden responder a dosis de 400 mg cinco veces al día, 800 mg cinco veces al día parece ser la dosis efectiva (127).

La bromovinildeoxiuridina tiene el potencial para el tratamiento de las infecciones por virus varicela-zoster ya que el virus es muy sensible a este fármaco in vitro. Sin embargo, in vivo se aprecia una absorción errática cuando se administra por vía oral y tiene hepatotoxicidad.

La 9-(1,3-dihidroxi-2-propoximetil)-guanina (DHPG) es un fármaco nuevo que posee una estructura similar a la del aciclovir. Es activado 10 veces más selectivamente en las células a la forma trifosfato que el aciclovir e inhibe a la ADN-polimerasa del virus de una manera competitiva. El espectro de su actividad antiviral in vitro incluye los virus del herpes simple tipos I y 2, el virus varicela-zoster, el citomegalovirus y el virus de Epstein-Barr.

La DHPG no se emplea en el tratamiento de infecciones por virus del herpes simple en personas normales porque tiene mayor toxicidad potencial que el aciclovir y con toda probabilidad no ofrecería una mayor eficacia. En los estudios de toxicidad en animales se ha encontrado que produce vómitos y diarrea, atrofia testicular y depresión de médula ósea (130).

El 6-deoxiaciclovir es un fármaco precursor del aciclovir que es convertido en aciclovir después de ser absorbido por acción de la enzima xantinoxidasa y produce niveles plasmáticos de aciclovir comparables a los que se obtienen con la administración parenteral del mismo.

Los análogos de nucleósidos pirimidínicos halogenados, con actividad antiviral contra el virus del herpes simple tipo 1 y 2, el virus varicela zoster y el citomegalovirus se encuentran disponibles.

El buciclovir I(R)-(3,4-dehidroxibutil)-guaninaI es un análogo de guanosina acíclico que muestra posibilidades de constituir un tratamiento efectivo en las infecciones por virus del herpes simple tipos 1 y 2,

virus varicela-zoster y otros virus (130).

E L I N T E R F E R O N .

El interferón es una sustancia natural de amplio espectro antiviral. Tiene acción contra virus ARN y virus ADN. Inhibe la traslación de la proteína viral y crea un estado antiviral en la célula haciéndola resistente a la infección viral.

En general, se encuentra la mayor eficacia clínica cuando el interferón es utilizado de manera profiláctica mas que terapéutica, ya que existe mayor tiempo para que se establezca el estado antiviral en la célula.

Es probable que las reacciones adversas al interferón restrinjan su utilidad en el tratamiento de las infecciones virales en pacientes normales. Los efectos secundarios más frecuentes después de su administración son fiebre y síntomas de tipo catarral. A mayores dosis se puede encontrar depresión de la médula osea y rara vez pueden aparecer alteraciones en el sistema nervioso central, o en la función cardíaca.

En un principio, los efectos secundarios observados fueron atribuidos a impurezas de la preparación; sin embargo, con la introducción del interferón recombinante, quedó establecido que es el interferón en sí ó una sustancia inducida por el interferón la que provoca los efectos secundarios observados (139).

El interferón es efectivo cuando se administra profilácticamente. Los ensayos terapéuticos con interferón tienen bases científicas racionales ya que el interferón interviene en la curación de las vesículas del herpes simple y del herpes zoster. El interferón es producido por los queratinocitos epidérmicos junto a las lesiones activas en piel (140).

Las bases de los estudios clínicos fueron asentadas por las investigaciones in vitro e in vivo de la relación que existe entre interferón y herpes zoster. La administración de interferón de leucocitos humanos re-

duce la morbilidad en los pacientes de alto riesgo. Los resultados definitivos fueron obtenidos por Merigan en un estudio de 90 pacientes con cáncer que cursaban además con herpes zoster. El interferón alfa humano a dosis de $1.7 \text{ ó } 5.1 \times 10^5$ unidades por kilogramo por vía intramuscular durante 7 días disminuye la formación de nuevas vesículas y las complicaciones viscerales y del sistema nervioso ocasionadas por el Virus varicela-zoster. El interferón también disminuyó la frecuencia de nerulagia postherpética (141).

En otro estudio sobre la utilización de interferón en niños con cáncer, se administró éste a 23 niños antes de 72 horas después de la aparición del exantema. El efecto antiviral se correlacionó con un menor número de días en los que se formaron nuevas lesiones cutáneas y por la ausencia de diseminación de las lesiones. Aún cuando fué bien tolerado en estos estudios, el interferón parece provocar mayor cantidad de efectos colaterales que la vidarabina (143).

En conclusión, se cree que el interferón es útil como adyuvante en el tratamiento de pacientes con alto riesgo y con infección activa. Sin embargo, si la respuesta inmune celular está muy deprimida, es esencial administrar quimioterapia antiviral específica concomitante (144).

En un estudio comparativo de interferón en comparación con aciclovir en herpes zoster de menos de 120 horas de evolución se manejaron 64 pacientes con interferón alfa sistémico, a dosis de 10 millones de unidades subcutáneas por día por 5 días y 63 con aciclovir IV a dosis de 5 mg por kilogramo 3 veces al día. Ambas drogas fueron igualmente efectivas para detener la infección y disminuir el dolor, con la diferencia de que el interferón se dió una vez al día por vía subcutánea y no requirió la hospitalización del paciente, mientras que con el aciclovir se requiere hospitalización para la administración intravenosa. Se encuentran efectos secundarios más frecuentemente con la administración de interferón y estos consistieron

en náuseas, fiebre y malestar general. Casi todos los pacientes a los que se dió interferón cursaron con leucopenia moderada (145).

En un estudio de La Roche de tipo doble ciego con 20 pacientes: 10 manejados con interferón alfa a dosis de 40 millones de UI por vía parenteral y pomada de interferón con 20 millones UI en vehículo hidrófilo; el grupo control estaba constituido por los otros 10 pacientes a los que se manejó con el tratamiento convencional. Se apreció desaparición del dolor a las 72 horas y curación de las lesiones cutáneas a las 96 horas en todos los casos manejados con interferón. En el grupo control hubo desaparición del dolor en el 90% de los casos a los 7 días y cicatrización de las lesiones cutáneas a los 10 días. No se reportaron efectos colaterales indeseables y ningún enfermo presentó neuralgia postherpética hasta 4 meses después de concluir el tratamiento. Se concluye que el interferón es una modalidad de tratamiento eficaz para el manejo del herpes zoster (146). Sin embargo, el número de pacientes en este estudio es pequeño y las diferencias no son estadísticamente significativas.

Está claro que en los pacientes inmunocomprometidos, la administración de aciclovir, vidarabina o interferón pueden acortar el curso del herpes zoster en la fase aguda y disminuir marcadamente la frecuencia de muchas de las complicaciones. Sin embargo, el tratamiento antiviral parenteral tiene un efecto mínimo en pacientes inmunocompetentes, ya que las defensas normales del huésped por sí solas son suficientes para limitar la reproducción y diseminación del virus. Esto es cierto para pacientes menores de 50 años, ya que a partir de entonces se encuentra un deterioro de la respuesta inmune celular propia del anciano y que se vuelve mas aparente conforme avanza la edad (147).

EL FACTOR DE TRANSFERENCIA.

A finales de la década de los años 40 Lawrence reportó que era posible transferir hipersensibilidad retardada de donadores sensibles a receptores insensibles con linfocitos lisados. En 1954 se identificó el componente activo de los extractos celulares como una substancia dializable con peso molecular de menos de 10 000 daltons. Se le llamó factor de transferencia.

Solo se transfieren respuestas de inmunidad celular manifiesta como hipersensibilidad retardada y producción de linfocinas.

El mecanismo de acción y la naturaleza del factor de transferencia no se ha dilucidado con certeza aún. Hasta la fecha las investigaciones señalan que los efectos inmunológicos del factor de transferencia son específicos. Burger demostró que los dializados de leucocitos de donadores insensibles no logran sensibilizar a receptores no sensibles.

A pesar de desconocerse el mecanismo de acción, el factor de transferencia reestablece la inmunidad celular en pacientes inmunodeficientes con infecciones oportunistas. La protección de pacientes de alto riesgo mediante inducción de inmunidad celular antes de la exposición es un método promisorio para el manejo de muchas enfermedades. Sin embargo, esto también depende de la existencia de un sistema inmune capaz de responder (148).

Steele administró factor de transferencia a 15 niños con leucemia que no eran inmunes a la varicela. Tres presentaron recaídas por el padecimiento de fondo y no respondieron. Los otros 12 estaban en remisión y 10 presentaron estimulación de la reactividad inmune celular (149).

En otro estudio doble ciego con grupo control manejado con placebo, un grupo de 61 niños no inmunes que padecían leucemia fueron manejados con factor de transferencia y evaluados en un periodo de 12 a 30 meses. De los que recibieron factor de transferencia, 9 de 16 se contagiaron y su

enfermedad se manifestó por un aumento en el título de anticuerpos pero solo uno cursó con manifestaciones clínicas. En contraste, hubo varicela manifiesta en 13 de 15 niños del grupo placebo. Se desarrolló reactividad cutánea a un antígeno preparado en los cultivos celulares en aproximadamente la mitad de los niños que recibieron el factor de transferencia (150).

La administración de factor de transferencia protege aún cuando es administrado después del contagio. Esto fue demostrado en dos niños de alto riesgo: Sus madres fueron vacunadas con cepa de Oka, al 8° y 9° día después del contagio los niños recibieron transfusiones de plasma fresco obtenidas de las madres, un niño permaneció asintomático y el otro cursó con tres vesículas pero sin fiebre; al poco tiempo ambos desarrollaron reactividad a las intradermorreacciones (151).

Algunas de las propiedades del factor de transferencia son tan enigmáticas que generan escepticismo entre algunos inmunólogos.

Las propiedades inmunológicas del factor de transferencia parecen ser antígeno-específicas y sin embargo el material activo es dializable y tiene un peso molecular de aproximadamente 10 000 daltons. Una explicación alternativa para la especificidad del factor de transferencia es que éste consiste de fragmentos de antígenos extremadamente inmunogénicos. Sin embargo, el factor de transferencia se une al antígeno de una manera inmunológicamente específica.

En contraste con los estudios en células vivientes, la transferencia de hipersensibilidad retardada con factor de transferencia no está restringida genéticamente. El factor de transferencia humano sensibiliza a roedores y el factor de transferencia bovino sensibiliza a humanos.

El mecanismo de acción es desconocido, pero parece ser poco probable que el factor de transferencia funcione simplemente como un estimulador de la interacción entre células presentadoras de antígeno y los linfocitos T efectores.

El factor de transferencia induce regeneración de el receptor para eritrocitos de carnero en linfocitos T cuando éstos han sido tratados con tripsina, que elimina enzimáticamente a dicho receptor de la superficie de la célula (152).

Una hipótesis menciona que el factor de transferencia funciona como un estimulador ó promotor de transcripciones de genes específicos. El estudio de la estructura y propiedades fijadoras de ADN del factor de transferencia permitirá dilucidar dicho mecanismo.

Además de inducir reactividad cutánea, el tratamiento con factor de transferencia también produce proliferación de linfocitos inducida por mitógenos y antígenos in vitro y la elaboración de linfoquinas, la aparición de células T citotóxicas antígeno-específicas y la activación de macrófagos para que elaboren linfoquinas.

El factor de transferencia es útil en el tratamiento de pacientes con síndromes de inmunodeficiencias, incluyendo el síndrome de Wiskott-Aldrich y la candidosis mucocutánea crónica (147).

ESTRUCTURA DEL FACTOR DE TRANSFERENCIA :

Desde que fué descrito que el factor de transferencia tiene capacidad para transferir reactividad inmune celular, se especuló mucho sobre cual sería su estructura molecular.

Uno de los primeros intentos que se hicieron para tratar de dilucidar esta estructura fue tratar al factor de transferencia con nucleasas y tripsina. No se afectaron sus propiedades inmunogénicas y quedó claro que no es ni ácido nucléico ni una proteína.

Para separar la fracción activa se ha utilizado la filtración en Sephadex G10, G25, G75, biogel P4, combinación de cromatografía de filtración y líquida de alta presión e inmunoabsorbentes.

Por espectrofotometría a 260 nanómetros se han detectado sustancias con características de bases y a 280 nanómetros se encuentran compuestos formados por aminoácidos. De acuerdo a la relación 260/280 se sugiere que se trata de un nucleopéptido.

El factor de transferencia no pierde su actividad cuando es tratado con endonucleasas, dinitroclorobenceno; pero es sensible a la fosfodiesterasa I, una exonucleasa. El tratamiento con pronasa, proteinasa K, carboxipeptidasa A y ribosiltransferasa B abolieron la actividad del factor de transferencia; no así la leucinopeptidasa, desoxirribonucleasa y la ribosiltransferasa A.

Como resultado de la resistencia y sensibilidades encontradas, Burger y colaboradores hicieron una proposición de modelo estructural (153) y se muestra a continuación:

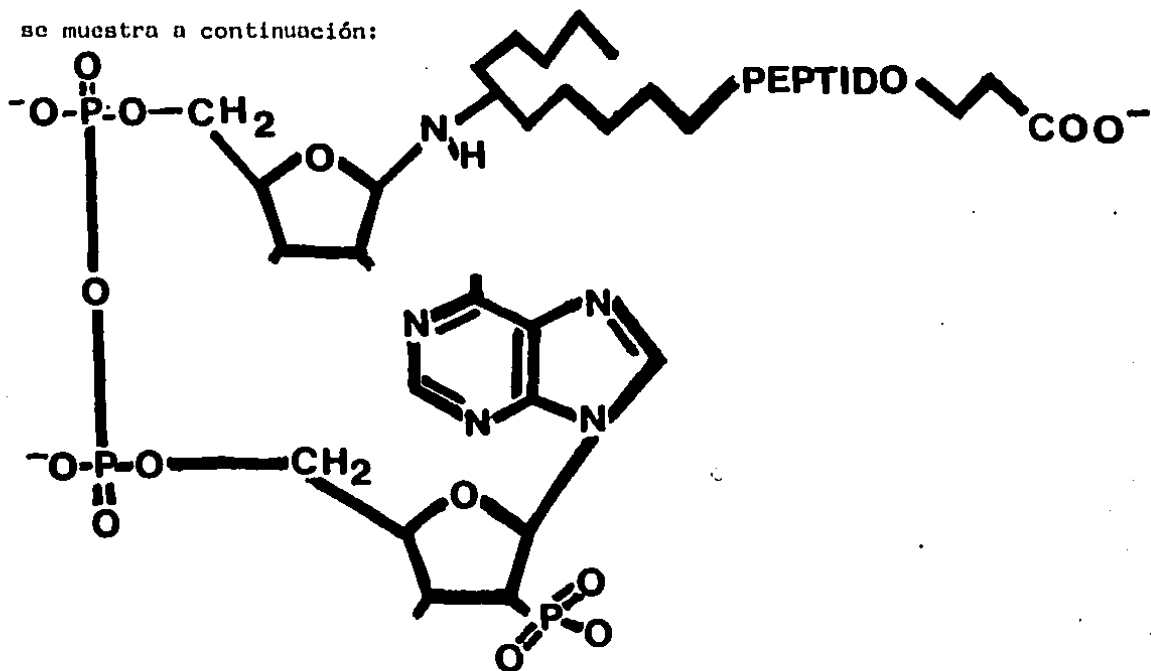


Fig 7. MODELO ESTRUCTURAL DEL FACTOR DE TRANSFERENCIA. Burger y cols. 1979.

En 1983 Lawrence describió que el factor de transferencia se encuentra constituido por dos fracciones. Un factor de transferencia coopera-

dor y un factor de transferencia supresor. El factor de transferencia cooperador se obtiene de linfocitos T cooperadores cultivados con interleucina 2. La actividad cooperadora fue retenida por inmunoadsorbentes que contenían antígeno homólogo o anticuerpo antiVII o contra otros componentes de la membrana celular como son el FAB ó Ia. Los resultados sugieren que se trata de una fracción del receptor para el antígeno que reside en el linfocito T cooperador y que fué adsorbido por linfocitos T supresores y macrófagos.

Obtuvo también factor de transferencia supresor a partir de linfocitos T supresores. Demostró que se unen a inmunoadsorbentes que contienen antígenos homólogos ó anticuerpos contra componentes de la membrana celular (Anti V_k ó Ia) (154).

En base a estos hallazgos, actualmente existen dos proposiciones de modelo para la fracción cooperadora del factor de transferencia. La primera propone que se trata de un nucleopéptido ó bien que sea parte del receptor para el antígeno que se encuentra en la superficie del linfocito T cooperador (155).

El factor de transferencia ha sido empleado en enfermedades infecciosas, neoplásicas ó cuando hay deficiencias en la función del sistema inmune en base a sus propiedades para transferir respuesta inmune celular y por ser un inmunopotenciador inespecifico. Se ha empleado en pacientes con candidiasis mucocutánea crónica (156).

Se empleó factor de transferencia específico contra candida en dos pacientes con candidosis mucocutánea crónica y en un sujeto sano. Previo al tratamiento, los tres eran negativos a la candidina tanto in vivo como in vitro. En los pacientes afectados no hubo mejoría clínica y solo uno estableció positividad a las intradermorreacciones y reactividad de sus linfocitos in vitro. Vladimarson reportó mejoría clínica e inmunológica en un paciente con candidosis mucocutánea crónica utilizando factor de transferencia únicamente (157).

También existen estudios en donde se ha empleado la anfotericina B asociada al factor de transferencia en el tratamiento de la candidosis mucocutánea crónica con buenos resultados, tanto clínicamente como inmunológicamente (158, 159, 160).

Ballow y colaboradores indujeron memoria clínica e inmunológica cuando asociaron factor de transferencia específico con anfotericina B y trasplante de timo humano de 20 semanas de gestación en el tratamiento de la candidosis mucocutánea crónica. (161).

Existe un reporte en donde se maneja a un paciente con candidosis mucocutánea asociada a pénfigo vegetante únicamente con factor de transferencia específico y se reportan excelentes resultados en un seguimiento hasta por 77 semanas (162).

La coccidioidomicosis ha sido manejada con factor de transferencia específico y anfotericina B. Graybill reporta mejoría clínica en 2 de 3 pacientes tratados de esta manera (163).

Steele y colaboradores hicieron la comparación de factor de transferencia específico contra factor de transferencia obtenido de donadores coccidioidino-negativos en el manejo de pacientes con coccidioidomicosis. Reportan mejoría únicamente en los casos donde se empleó factor de transferencia específico (164).

En nuestro medio se empleó esta modalidad terapéutica por primera vez en casos de coccidioidomicosis diseminada en 1974 por los doctores Velasco y Estrada-Parra con buenos resultados (165).

En el Centro Dermatológico Pascua se ha empleado el factor de transferencia en el tratamiento de coccidioidomicosis diseminada. Se empleó factor de transferencia no específico asociado a itraconazol con excelentes resultados, apreciándose remisión de las lesiones cutáneas al mes y al año cursaba con resolución de las lesiones pulmonares y óseas (166).

El factor de transferencia ha sido utilizado en el tratamiento

de la tuberculosis pulmonar crónica activa resistente a los antifímicos (TPCARA). Rubinstein y colaboradores manejaron a un paciente con TPCARA que cursaba con inmunodepresión. Después de la aplicación de factor de transferencia específico y antifímicos se recuperó clínicamente (167).

En un estudio doble ciego de 10 pacientes con TPCARA se manejaron 5 pacientes con factor de transferencia específico asociado con antifímicos. Los 5 pacientes que recibieron factor de transferencia específico se recuperaron tanto clínicamente como radiológicamente y su reactividad inmune celular tendió a normalizarse. Además, los pacientes tratados con factor de transferencia específico se tornaron baciloscópicamente negativos. Este aspecto es importante en salud pública. Los otros 5 pacientes no mostraron cambio alguno (168).

Zielindky y colaboradores trataron a 11 pacientes con osteomielitis tuberculosa crónica resistente a los antifímicos con duración promedio de 20 ± 4.8 años con factor de transferencia específico y antibiotico-terapia antifímica asociada. Nueve de los 11 cicatrizaron sus fístulas ($p < 0.001$). El seguimiento fue por dos años después de haber aplicado el tratamiento indicado apreciándose mejoría persistente (169).

También se ha empleado el factor de transferencia en el tratamiento de la BCGeosis. Se reporta el caso de una niña con inmunodeficiencia que desarrolló un cuadro generalizado después de la aplicación de BCG. Su padecimiento era resistente a la administración de antifímicos. La paciente se recuperó con la administración de factor de transferencia específico asociado a quimioterapia específica y su reactividad inmune celular se recuperó (170).

Se ha intentado el uso de factor de transferencia en lepra lepromatosa pero los resultados no han sido satisfactorios (171, 172).

En pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida, (SIDA), el factor de transferencia ha sido útil en el tratamiento de infecciones

por agentes oportunistas. Borkowsky manejó 8 pacientes con diarrea por *Cryptosporidium* con factor de transferencia específico obtenido de terneras inmunizadas con *Eimeria bovis*. Cinco pacientes habían sido tratados con los fármacos de elección sin remisión del cuadro intestinal. El factor de transferencia específico se administró por vía oral. La diarrea desapareció en 5 pacientes, en 4 se demostró desaparición del *criptosporidium* en heces, uno recayó y el otro se libró del parásito durante 1½ meses para después fallecer por otras causas. (173)

Carey y colaboradores manejaron 9 pacientes con SIDA con una dosis semanal de factor de transferencia durante un mes (4 en total). Antes de la aplicación todos eran anérgicos al PPD y al virus de las paperas. In vitro, la transformación blastoide con fitohemaglutinina era negativa. Después de la aplicación de factor de transferencia, seis se positivizaron a cuando menos un antígeno y respondieron a la exposición a fitohemaglutinina. Clínicamente se mantuvieron libres de agentes oportunistas durante dos meses, pero a los 28 meses de iniciado el estudio, todos fallecieron por diversas causas (174).

La inmunoterapia de enfermedades neoplásicas con factor de transferencia es controvertida y sujeta a mucha especulación.

Bukowski manejó 36 pacientes con melanoma maligno en etapa II a quienes se practicó excisión del tumor. Fueron divididos en dos grupos al azar. El primer grupo fué tratado con factor de transferencia semanalmente hasta 4 dosis y después mensualmente hasta completar dos años. El otro grupo fué sometido a vigilancia únicamente. Los del grupo manejado con factor de transferencia tuvieron una media de supervivencia de 48.8 meses en comparación con 27 meses de los no tratados ($p=0.17$) y sobrevivieron 9 y 4 respectivamente a los 5 años ($p 0.05$). (175)

Spitler y colaboradores manejaron a un paciente con melanoma

en estadio IV cuyo tumor primario se encontraba en el hombro y fue manejado inicialmente con extirpación del tumor primario. En el estudio histopatológico inicial se encontró infiltración linfocítica nula. A los 3 meses desarrolló metástasis a cerebro y pulmón. Se le practicó resección de la metástasis a cerebro y se le sometió a radioterapia a pulmón y cráneo.

Posteriormente se le administró BCG y factor de transferencia específico. En una fecha posterior se llevó a cabo la resección del tumor pulmonar. En el estudio histopatológico de la pieza se apreció un infiltrado denso de linfocitos alrededor y dentro del tumor. A los 3 años el paciente se encontraba libre de actividad tumoral (176).

En otro paciente con melanoma maligno etapa I se intentó aplicación de BCG intralesional. El estudio histopatológico de la biopsia demostró ausencia de infiltración linfocitaria. Posterior a la aplicación de factor de transferencia específico se encontró la presencia de un denso infiltrado cuando se llevó a cabo la resección completa del tumor.

Estrada-Parra y colaboradores manejaron a 10 pacientes con melanoma maligno en etapa I a los que se practicó excéresis del tumor seguido de la administración de 10^9 células de BCG y factor de transferencia específico a dosis variables. Previo a la inmunoterapia, los pacientes cursaban con recuentos de linfocitos T por debajo de lo normal y una pobre o nula respuesta in vitro a los antígenos de su propio tumor. La inducción con dinitroclorobenceno in vivo fue negativa. Después del tratamiento, los pacientes normalizaron sus respuestas inmunológicas. Dos abandonaron el tratamiento y dos continuaron pero murieron. Los otros 6 se encuentran vivos y libres de actividad tumoral después de un seguimiento de 14 años (177).

Otros padecimientos en los que se ha empleado el factor de transferencia han sido la dermatitis atópica y la psoriasis.

En la dermatitis atópica severa se ha usado para tratar pacientes que cursan con títulos elevados de IgE sérica y recuentos bajos de

linfocitos T. Después del tratamiento con factor de transferencia se ha encontrado disminución de los niveles de IgE y normalización de los recuentos de linfocitos T (178, 179).

En otro estudio se manejaron 20 pacientes con asma bronquial extrínseco con 10 dosis de factor de transferencia durante un periodo de 6 semanas. A los 6 meses, 13 mejoraron clínicamente, 5 disminuyeron la intensidad de sus crisis y 2 no tuvieron cambios. Quince normalizaron sus concentraciones de IgE sérica y 14 incrementaron el número de rosetas de linfocitos T activas; 10 pacientes manejados con placebo no experimentaron ningún cambio (180).

TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES POR HERPESVIRUS CON FACTOR DE TRANSFERENCIA.

Una de las patologías en las que el factor de transferencia específico es más efectivo es cuando el agente etiológico es un virus de la familia de los herpesvirus.

Fudenberg informa de resultados sorprendentes en una comunicación sobre herpes zoster oftálmico en donde éste remitió 6 horas después de la aplicación de factor de transferencia específico (181).

Es necesario aclarar que las infecciones por virus varicela-zoster son tan frecuentes entre la población general que la mayoría cuenta con reactividad inmune al virus. No es necesario obtener el factor de transferencia de convalescientes específicos sino que las muestras de suero se juntan en un lote del cual se obtiene el producto.

En un estudio de Mayer y colaboradores se reporta en empleo de ultrafiltrados de leucocitos, semiconcentrados y semipurificados, preparados del sobrenadante de donadores de sangre sanos obtenidos al azar. Se detectó la presencia de anticuerpo antivari-cela-zoster en 92% de los preparados. Estos se emplearon para el tratamiento de:

- 1) Pacientes con herpes zoster progresivo y diseminado.

2) Pacientes con herpes zoster oftálmico.

3) Niños leucémicos con varicela en fase aguda.

En cada uno de estos grupos se apreció una respuesta favorable. Se estudió la producción de factor inhibidor de la migración de leucocitos en los pacientes con herpes zoster manejados con estos ultrafiltrados encontrándose una respuesta mas temprana y mas vigorosa en los pacientes en paralelo con la rápida desaparición del virus de las lesiones cutáneas en comparación con los pacientes manejados con placebo (182).

En otro estudio hecho por Estrada-Parra y colaboradores se administró extracto de leucocitos dializable a 30 pacientes con herpes zoster. Cursaban con niveles bajos de linfocitos T antes del inicio del tratamiento, mismos que se normalizaron con la administración del factor de transferencia. Todos los pacientes así tratados presentaron una rápida remisión (5.9 días Vs. 21 días) en comparación con un grupo control. El dolor desapareció en 7.3 días en comparación con 26 días en el grupo control y ninguno de los pacientes manejados con el dializado presentó complicaciones del tipo de la neuralgia postherpética. No se encontraron efectos colaterales posterior a la administración del medicamento (183).

Uno de los efectos secundarios que se encuentra con mayor frecuencia posterior a la administración de factor de transferencia es una discreta elevación de la temperatura en aproximadamente el 50% de los casos. Otro problema es dolor intenso durante la aplicación en el sitio de la inyección, por lo que se recomienda administrarlo con 1 cc de xilocaína al 2 % sin epinefrina.

Los pacientes que cursan con neoplasias hematológicas y herpes zoster diseminado responden bien al tratamiento con factor de transferencia. En 8 pacientes manejados en nuestro medio por Padierna y colaboradores se logró la remisión del cuadro clínico en 24 a 48 horas. Los pacien-

tes que tuvieron remisión en el número de células neoplásicas merced a quimioterapia y/o radioterapia asociadas, mantuvieron por un tiempo mas prolongado la remisión (174).

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

H I P O T E S I S .

- 1.- El cuadro clínico de herpes zoster se manifiesta cuando la inmunidad celular está deprimida o es deficiente.
- 2.- El factor de transferencia, que es un estimulador específico de la respuesta inmune celular, es capaz de acelerar la curación cuando se administra en etapas tempranas de la infección y logra prevenir secuelas importantes, principalmente la neuralgia post-herpética.

OBJETIVOS .

- 1.- Estimar el estado de la inmunidad celular en pacientes con herpes zoster.
- 2.- Valorar la respuesta clínica e inmunológica después del tratamiento con factor de transferencia administrado por vía parenteral.
- 3.- Evaluar la manera en que los padecimientos sistémicos influyen sobre la evolución del herpes zoster en nuestra población.
- 4.- Determinar la toxicidad y efectos secundarios de la administración de factor de transferencia en pacientes con herpes zoster.
- 5.- Establecer la utilidad del factor de transferencia en el tratamiento del herpes zoster.

En el período comprendido entre el 1° de Octubre de 1988 y el 30 de Septiembre de 1989 se estudiaron 146 pacientes con herpes zoster provenientes de la consulta externa de dermatología del Centro Dermatológico Pascua.

De ellos se seleccionaron únicamente los pacientes con los siguientes criterios de inclusión:

- 1.- Pacientes de edad mayor de 50 años.
- 2.- Padecimiento de menos de 10 días de evolución.

El criterio de exclusión fue:

- 1.- Pacientes que recibieron tratamiento antiviral, con glucocorticoides o inmunosupresores previamente.

Los criterios de eliminación fueron como sigue:

- 1.- Pacientes que no acudieron a practicarse estudio de perfil inmunológico.
- 2.- Pacientes que no acudieron a la aplicación de factor de transferencia.
- 3.- Pacientes que no acudieron a sus citas de control.

De los 146 pacientes se seleccionaron 50, mismos que son objeto del presente estudio. A todos los pacientes se les practicaron los siguientes estudios:

1.- Historia clínica dermatológica.- Se registró la fecha de inicio de la sintomatología, procurando determinar el inicio de los prodromos y la fecha de aparición de las lesiones cutáneas, su localización y su morfología.

El dolor se valoró de acuerdo a la siguiente escala:

Grado 0.- No existe dolor.

Grado I.- Dolor de moderada intensidad que no interfiere con el sueño.

Grado II.- Dolor severo que impide el sueño, pero no interfiere con la actividad diurna.

Grado III.- Dolor intenso e incapacitante que impide el sueño.

Las lesiones cutáneas se valoraron de acuerdo a la siguiente escala:

Grado 0.- No hubo vesículas.

Grado I.- Escasas vesículas diseminadas.

Grado II.- Vesículas agrupadas en racimo constituyendo placas menores de 2 x 2 cm y en número de menos de 3 placas.

Grado III.- Placas grandes constituidas por vesículas y eritema con ó sin ampollas distribuidos en la extensión de todo el dermatoma.

El ardor y el prurito se valoraron de la siguiente manera:

Grado 0.- No hubo ardor ni prurito.

Grado I.- Leve.

Grado II.- Moderado.

Grado III.- Severo.

*Se incluye una copia de las hojas de recolección de datos.

2.- Se practicó historia clínica general haciendo énfasis en padecimientos sistémicos y metabólicos, así como en hábitos alcohólicos.

3.- Se solicitaron los siguientes estudios de laboratorio clínico:

A.- Biometría hemática con diferencial leucocitaria.

B.- Química sanguínea.

C.- Examen genral de orina.

4.- Al inicio del estudio se practicó perfil inmunológico, mismo que se repitió dos semanas después. Este estudio incluye lo siguiente:

A.- Recuento de linfocitos T.

B.- Recuento de linfocitos B.

C.- Recuento de subpoblaciones de linfocitos.

I) Linfocitos T cooperadores (CD4).

II) Linfocitos T supresores (CD8).

D.- Cálculo de la relación T4/T8 (CD4/CD8).

E.- Intradermorreacciones

- I) Tricofitina.
- II) PPD.
- III) Candidina.
- IV) Varidasa.

La lectura de las intradermorreacciones se efectuó a las 72 horas. Se consideró que los valores normales son de 75% a 100% de positividad. Una reacción se consideró positiva cuando la induración fue mayor de 5mm.

Los estudios de laboratorio y estudios de perfil inmunológico fueron llevados a cabo en el departamento de inmunología de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional.

Los 50 pacientes fueron manejados con analgésicos, fomentos con solución de subacetato de plomo al 60% (3 veces al día por 10 minutos) seguido de la aplicación de una pasta secante con la siguiente formulación:

Glicerina.....	30 ml.
Agua destilada.....	30 ml.
Talco simple.....	30 gr.
Oxido de zinc.....	20 gr.

El analgésico empleado fue el dextropropoxifeno (Darvon) a dosis de 65 mg cada 8 horas por vía oral.

Los 50 pacientes fueron divididos en dos grupos al azar. El primer grupo fue manejado con 60 mg de dehidroemetina por vía intramuscular y por día durante 5 días. Este grupo fue referido como grupo control y consta de 25 pacientes.

El segundo grupo, también de 25 pacientes fue manejado con una unidad de factor de transferencia por vía subcutánea y constituye el objeto del estudio. Fueron valorados a las 48 y 96 horas y en los casos que lo ameritaron se administró una segunda y tercera dosis de factor de transferencia. Esto último dependiendo de la evolución clínica del dolor y de las

lesiones cutáneas. El límite máximo fue la aplicación de 3 unidades de factor de transferencia.

El factor de transferencia fue proporcionado por el departamento de Inmunología de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional.

MÉTODOS ESTADÍSTICOS.

Para la valoración de la intensidad del dolor y de la severidad de las lesiones cutáneas se empleó la graduación mencionada en historia clínica dermatológica. Para efectuar la comparación de estas variables en los dos grupos estudiados se obtuvo un índice de graduación.

El índice de graduación se obtuvo efectuando la suma aritmética de la graduación por día en todos los casos de cada grupo y posteriormente se dividió entre el número de casos en el grupo.

Para la valoración de variables continuas se empleó el método de la χ^2 de Pearson; específicamente para la valoración de las variables de dolor y lesiones cutáneas.

Para el cálculo de las variables no correlacionadas (resultados de estudios de laboratorio y resultados de perfil inmunológico), se empleó el método de la determinación de la diferencia de medias y el error típico mediante el establecimiento de la hipótesis nula.

FICHA DE IDENTIFICACION		FECHA DE INGRESO	EDAD	NUMERO DE EXPEDITE
ESTADO CIVIL		OCCUPACION	SEXO	TELEFONO
LUGAR DE ORIGEN			DOMICILIO	

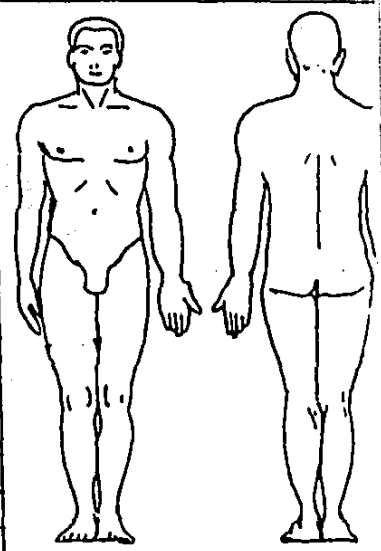
TOPOGRAFIA

MORFOLOGIA

EVOLUCION

EXAMENES COMPLEMENTARIOS

NOTAS Y ANTECEDENTES



DOLOR	3													
	2													
	1													
	0													
	INICIO	1ª Sem	2ª Sem	3ª Sem	1 mes	2/4 UDS	2 UDS	3ª UDS						

APLICACIONES DE TRATAMIENTOS

ANEMIA	3																			
	2																			
	1																			
	0																			
	INICIO	1ª Sem	2ª Sem	3ª Sem	1 mes															
LEUCOCITARIA	3																			
	2																			
	1																			
	0																			
	INICIO	1ª Sem	2ª Sem	3ª Sem	1 mes															
RODADURA	3																			
	2																			
	1																			
	0																			
	INICIO	1ª Sem	2ª Sem	3ª Sem	1 mes															
PRURITO	3																			
	2																			
	1																			
	0																			
	INICIO	1ª Sem	2ª Sem	3ª Sem	1 mes															
PROSTROCA	3																			
	2																			
	1																			
	0																			
	FECHA	LIN T	LIN B	T4	T8	T4/T8	TRICO	PPD	CAND	VARID	LEUCOS	LINFOS	NEUT	LIN	MON	EOS				

Herpes zóster

¿Qué causa el herpes zóster?

El herpes zóster es una infección del tejido nervioso causada por el virus de la varicela. Se debe a la activación del virus de la varicela que ha permanecido en su organismo desde que padeció la varicela, quizá muchos años atrás. La activación del virus se limita a una raíz nerviosa. Esto responde al patrón de aparición de las lesiones, el cual siempre termina en la línea media del cuerpo. El nervio afectado explica la comezón, ardor o dolor comunes en el herpes zóster. Algunos pacientes experimentan cierto malestar antes de que aparezcan las vesículas.

Las lesiones por herpes zóster comienzan como una placa roja que con rapidez se desarrolla como vesícula. Estas pueden permanecer pequeñas o alargarse. Sanan en dos a cuatro semanas y pueden dejar algunas cicatrices.

Muchos pacientes creen que el "nerviosismo" causa el herpes zóster. Esto no es cierto; el herpes zóster es una infección viral de un nervio y no tiene nada que ver con los "nervios".

Contagio

No se ponga en cuarentena por sí solo. Sin embargo, hasta que sus lesiones hayan sanado debe mantenerse apartado de aquellas personas que han padecido la varicela. Los niños pequeños o los lactantes pueden adquirir la varicela debido al contacto con personas que padecen herpes zóster. Aquellas personas cuya resistencia a la infección es deficiente por enfermedades o por la administración de algunos medicamentos, como la cortisona, también pueden adquirir el herpes zóster. El contacto con adultos sanos al parecer es seguro.

***** INFORMACION QUE SE PROPORCIONA A LOS PACIENTES CON HERPES ZOSTER. *****
***** TOMADO DE: Epstein E. Enfermedades comunes de la piel. Mexico D.F. *****
***** Editorial Científica S.A. de C.V. 1985. p 45-46.(191) *****

RESULTADOS .

ESTUDIO CLINICO .

De los 50 pacientes estudiados, 23 son hombres y 27 son mujeres, existiendo una relación hombre-mujer de 1 : 1.2. Las características principales, tanto clínicas como de laboratorio de cada paciente se encuentran representadas en las tablas I y II.

Los pacientes acudieron a la consulta externa del Centro Dermatológico Pascua al décimo día de la aparición de las lesiones cutáneas en 48 % de los casos; al 9º día en 20 %; al 8º día en 8 %; al 7º día en 4 %; al 6º día en 4 %; al 5º día en 4 %; al 4º día en 4 %; al 3er día en 2 %; al 2º día en 2% y al primer día de la aparición de las lesiones cutáneas en 4 %. Esto fué debido a diversos motivos los que resalta la falta de información acerca del padecimiento y de los lugares en donde puede ser atendido.

Ninguno de los pacientes ameritó hospitalización y todos fueron manejados en la consulta externa.

En el grupo tratado con factor de transferencia, 18 pacientes necesitaron solamente una unidad, mientras que 5 pacientes ameritaron una segunda, ésto debido a que en estos casos la valoración clínica demostró escasa regresión clínica a las 48 horas. A dos pacientes se les aplicó una tercera dosis 48 horas después; estos casos cursaban con cuadros muy graves, uno presentaba bulas hemorrágicas y el otro padecía de diabetes mellitus de larga evolución con neuropatía diabética. Ambos respondieron bien después de la aplicación de la tercera unidad de factor de transferencia.

En 32 pacientes (64 %) hubo manifestaciones prodrómicas. Estos refirieron ardor ó dolor de moderada a severa intensidad de 2 a 10 días antes de la aparición de las lesiones cutáneas. En los restantes 18 pacientes la primera manifestación de la enfermedad fué la aparición brusca de las vesículas y el eritema.

La dermatosis tuvo una severidad grado III en 37 pacientes (74 %). En estos casos la distribución consistió en placas con eritema, vesículas agrupadas en racimo y ampollas; distribuidas a lo largo del dermatoma afectado. En un solo caso se encontraron bulas hemorrágicas. (Figura 8).

	NOMBRE	SEX	E	TOP	EVOL	DOL	ARD	PRU	L.CUT.	LT	LB	CD4	CDB	R.CUT.
1.-	E.N.C.	F	75	B	10	3	3	0	25	38	45	66	43	4
2.-	R.S.C.	F	50	C	10	3	3	0	12	40	38	50	40	1
3.-	A.A.M.	M	50	F	3	3	3	0	30	67	31	56	47	4
4.-	I.R.S.	M	53	F	5	3	3	0	24	59	36	48	18	4
5.-	R.R.G.	M	52	F	8	2	3	0	24	68	25	75	46	2
6.-	G.E.G.	F	55	F	8	2	1	0	18	27	32	16	34	3
7.-	E.C.M.	F	61	F	7	3	0	1	22	46	52	47	20	3
8.-	F.S.M.	M	50	T	9	3	3	2	27	65	31	86	65	0
9.-	E.L.T.	M	73	T	5	3	3	0	26	28	42	15	34	0
10.-	A.A.M.	F	73	T	7	3	3	1	32	23	50	50	75	0
11.-	S.A.G.	M	56	T	4	1	1	0	9	59	36	48	18	0
12.-	C.G.R.	F	54	T	6	3	2	1	34	60	39	68	39	0
13.-	G.C.G.	F	78	O	9	2	1	2	20	60	37	29	26	2
14.-	G.T.R.	F	69	T	7	3	2	1	22	55	34	60	36	0
15.-	C.C.P.	F	52	B	5	3	2	3	20	61	38	48	45	0
16.-	C.R.V.	F	72	T	6	3	3	2	25	53	30	84	71	0
17.-	E.M.F.	F	65	T	7	3	2	3	21	38	42	81	46	3
18.-	M.F.R.	F	79	G	4	3	3	0	10	41	43	73	46	0
19.-	G.C.G.	F	55	T	4	2	3	2	14	52	38	47	27	0
20.-	J.S.G.	M	67	I	7	3	3	3	28	40	51	65	45	3
21.-	F.N.S.	M	53	F	8	2	2	1	29	48	40	42	29	3
22.-	A.I.D.	F	70	T	9	3	3	3	25	37	59	49	46	1
23.-	G.R.V.	F	69	C	6	3	3	2	14	38	34	54	29	0
24.-	I.F.S.	M	55	B	4	3	3	1	25	53	38	50	44	1
25.-	J.H.B.	M	54	T	5	3	3	0	22	44	39	68	49	1

Tabla 1.- Grupo control. Se muestran los datos relevantes de los 25 pacientes manejados con tratamiento convencional. (E= edad; TOP=topografía; EVOL=evolución; DOL=dolor; ARD=ardor; PRU=prurito; L.CUT=evolucion de las lesiones cutáneas en días; LT= linfocitos T; LB=linfocitos B; CD4=linfocitos T cooperadores; CDB=linfocitos T supresores; R.CUT=reactividad a las 4 intradermorreacciones.)

	NOMBRE	SEX	EDAD	TOP	EVOL	DOL	ARD	PRU	L.CUT	LT	LB	CD4	CDB	R.CUT
1.-	J.V.H.	M	51	T	10	2	2	0	15	54	46	58	34	4
2.-	I.M.R.	M	76	T	8	1	0	0	17	46	50	53	37	3
3.-	H.R.A.	M	61	T	3	3	3	0	11	52	41	54	69	3
4.-	A.P.R.	M	61	T	6	3	3	0	14	62	57	50	45	3
5.-	I.V.U.	M	60	T	5	3	2	0	12	52	41	58	37	3
6.-	O.S.C.	M	50	C	7	3	2	0	15	46	44	46	38	3
7.-	A.C.T.	F	52	B	8	3	3	0	20	56	30	57	38	3
8.-	L.O.C.	M	78	P	7	3	3	0	10	35	22	48	36	1
9.-	P.G.F.	F	50	O	4	2	2	3	9	46	37	54	38	2
10.-	J.L.C.	M	73	T	6	2	2	1	10	68	25	75	46	0
11.-	L.N.C.	F	67	P	6	2	3	1	16	49	29	85	76	1
12.-	L.O.G.	F	78	O	5	3	3	2	9	49	38	85	66	2
13.-	M.G.H.	F	50	I	9	2	3	1	16	63	55	57	42	4
14.-	T.G.V.	F	79	F	7	3	3	0	17	49	35	48	32	1
15.-	E.C.B.	F	50	P	3	1	2	0	16	36	36	45	38	3
16.-	O.C.L.	F	50	F	3	1	2	0	11	43	25	57	42	0
17.-	M.O.C.	F	72	C	3	3	3	0	9	45	30	44	36	2
18.-	F.L.R.	F	69	O	10	3	3	0	16	48	28	36	26	4
19.-	R.O.L.	F	50	I	9	3	3	3	13	51	53	77	31	0
20.-	M.S.G.	F	68	O	5	3	2	2	16	39	33	68	21	0
21.-	R.C.M.	M	57	T	6	0	2	3	11	54	47	57	42	2
22.-	O.S.C.	M	55	T	9	3	3	2	17	44	36	65	35	3
23.-	M.F.R.	F	63	O	7	3	2	3	15	52	61	73	42	2
24.-	P.M.M.	M	63	C	8	3	3	0	13	38	25	72	56	1
25.-	A.M.G.	M	79	T	5	3	3	1	12	50	44	77	70	3

Tabla 2.- Grupo manejado con factor de transferencia. Se muestran los datos relevantes de 25 pacientes. (TOP=topografía; EVOL=evolución; DOL=dolor; ARD=ardor; PRU=prurito; L.CUT=evolución de las lesiones cutáneas en días; LT=linfocitos T; LB=linfocitos B; CD4=linfocitos T cooperadores; CDB=linfocitos T supresores; R.CUT=reactividad cutánea a las 4 intradermorreacciones.)



FIGURA 8.- Se aprecian bulas hemorrágicas y vesículas agrupadas en racimos y distribuidas a lo largo del dermatoma T4-T6.

En 8 casos la dermatosis consistió en placas eritematosas con vesículas agrupadas en racimo y distribuidas a lo largo del dermatoma (Grado II) y en 5 pacientes las lesiones fueron de menor intensidad (Grado I)

La localización de la erupción fue de la siguiente manera:

DERMATOMAS TORACICOS.....	23 (46%)
REGION INGUINAL.....	8 (16%)
EXTREMIDADES.....	8 (16%)
CUELLO.....	5 (10%)
ZOSTER OFTALMICO.....	5 (10%)
NERVIO FACIAL.....	1 (2%)

La evolución de las lesiones cutáneas fue de 11 a 35 días en el grupo control (Media 22.4 días). En el grupo tratado con factor de transferencia la duración fue de 8 a 20 días (Media 12.7 días). En el momento de la aplicación de la dehidroemetina en los casos control, se encontró que 15 pacientes (60%) cursaban con lesiones grado III, 9 pa-



CASO CLINICO NUMERO 1:
Paciente con herpes zos-
ter oftálmico en la con-
sulta inicial y a las
72 horas después de la
aplicación de factor
de transferencia.



cientes (36 %) cursaban con lesiones grado II y 1 paciente (4%) con lesiones grado I. El grupo manejado con factor de transferencia mostro que 21 pacientes (84 %) cursaban con lesiones grado III y 4 pacientes (16%) con lesiones grado II.

A las 24 horas de iniciado el tratamiento se encontró que 14 pacientes (56 %) persistían con lesiones grado III, 9 (36%) con lesiones grado II y 2 (8 %) con lesiones grado I. En comparación con el grupo manejado con factor de transferencia en el que el numero de pacientes con lesiones grado III disminuyó a 11 casos (44 %) y 14 pacientes (56%) lesiones grado II.

A las 48 horas posterior al inicio del tratamiento, 13 pacientes (52 %) del grupo control persistían con lesiones grado III, 8 pacientes (32%) con lesiones grado II y 4 pacientes (16 %) con lesiones grado I. En el grupo manejado con factor de transferencia quedaron 3 pacientes (12 %) con lesiones grado III, 21 pacientes (84 %) con lesiones grado II y 1 paciente (4%) con lesiones grado I.

A las 72 horas posterior al tratamiento, 12 pacientes en el grupo control persistían con lesiones grado III, 8 pacientes (32 %) con lesiones grado II y 5 pacientes con lesiones grado I. En el grupo manejado con factor de transferencia, no persistió ningún paciente con lesiones grado III; 15 pacientes (60 %) con lesiones grado II y 10 pacientes (40%) con lesiones grado I.

Al quinto día después del inicio del tratamiento, 7 pacientes (28%) del grupo control persistían con lesiones grado III, 11 pacientes (44%) con lesiones grado II, 6 pacientes (24%) lesiones grado I y 1 paciente (4%) cursaba sin lesiones. En comparación con el grupo manejado con factor de transferencia en donde ningún paciente cursaba con lesiones grado III, un paciente (4 %) con lesiones grado II, 21 pacientes (84%) lesiones grado I y 3 pacientes (12 %) se encontraban sin lesiones.

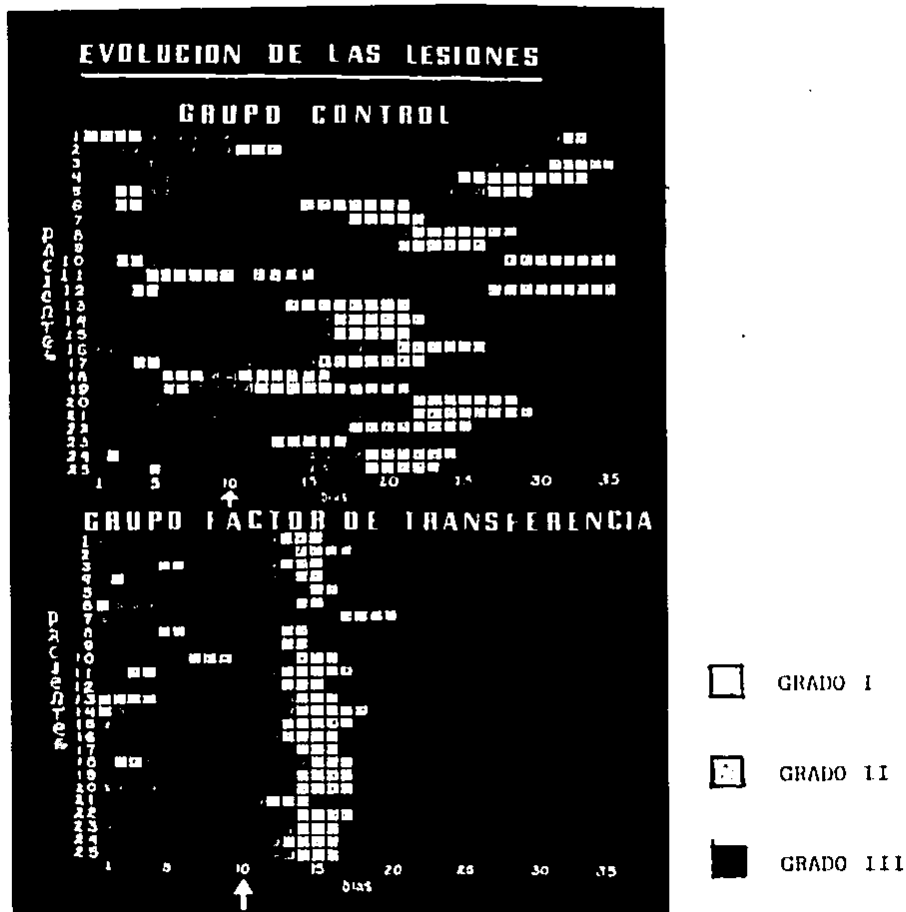


CASO CLINICO NUMERO 2:

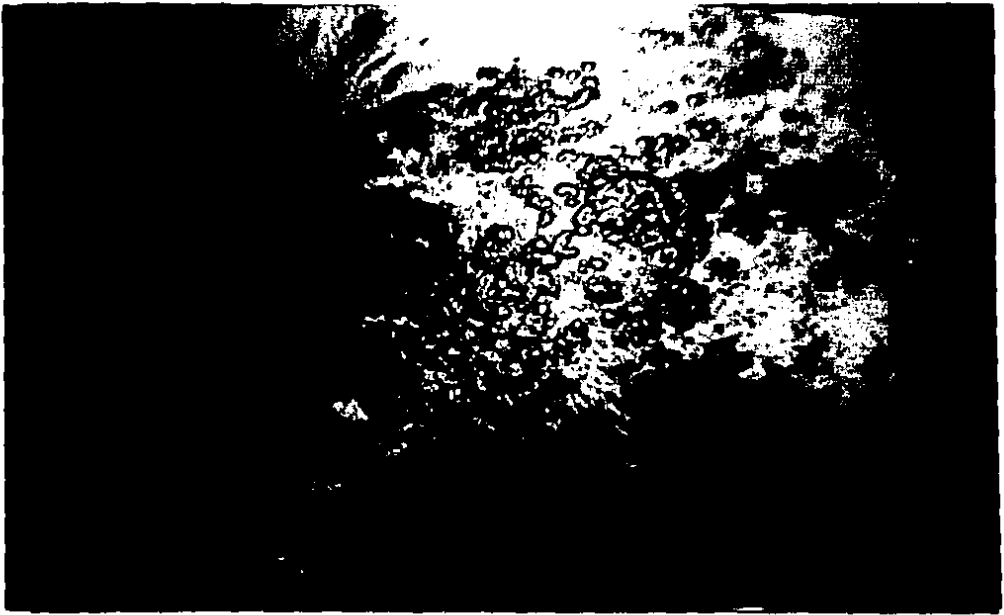
En la foto superior se aprecia al paciente durante la consulta inicial; y a las 72 horas después de la aplicación de factor de transferencia en la fotografía inferior.



Al octavo día de iniciado el tratamiento, 6 pacientes(24%)grupo control persistían con lesiones grado III, 7 pacientes (28%) con lesiones grado II, 6 pacientes(32%)lesiones grado I y 4 pacientes (16%) se encontraban sin lesiones cutáneas. En el grupo manejado con factor de transferencia,ningún paciente cursaba con lesiones grado III ó II y solo 2 pacientes (8%) persistían con lesiones grado I. El resto de 23 pacientes (92 %) se encontraban sin lesiones cutáneas.



GRAFICA 1.- EVOLUCION DE LAS LESIONES CUTANEAS. En ésta gráfica se puede apreciar la diferencia en la evolución de las lesiones cutáneas de los dos grupos es estudio, así como el contraste en la intensidad de las mismas. En el numero 10 se representa el momento de la aplicación de dehidroemetina en el grupo control y factor de transferencia en el grupo problema.El número de cuadros antes del 10 representa los días de evolución previos al inicio del tratamiento en ambos grupos.



CASO CLINICO NUMERO 3: Herpes zoster en la consulta inicial.



CASO CLINICO NUMERO 3: A las 72 horas después de la aplicación de factor de transferencia.

La intensidad de las lesiones se midió por el índice de graduación (ver métodos estadísticos). En el grupo control fue de 44.36 en comparación con 28.7 en el grupo manejado con factor de transferencia.

Esto se traduce en que prácticamente la intensidad y duración de las lesiones fue casi del 50% en el grupo manejado con factor de transferencia en comparación con el grupo control ($P < 0.0001$).

Estos datos se encuentran representados en la grafica 1.

El dolor se presentó en el 100 % de los casos. Fue muy intenso, al grado de interferir con las actividades cotidianas en 37 pacientes (74%), en 10 pacientes el dolor fue menos intenso pero interfirió con el sueño, por lo que se catalogó como grado II (20%) y en solo 3 pacientes (6%), fue de menor intensidad (Grado I).

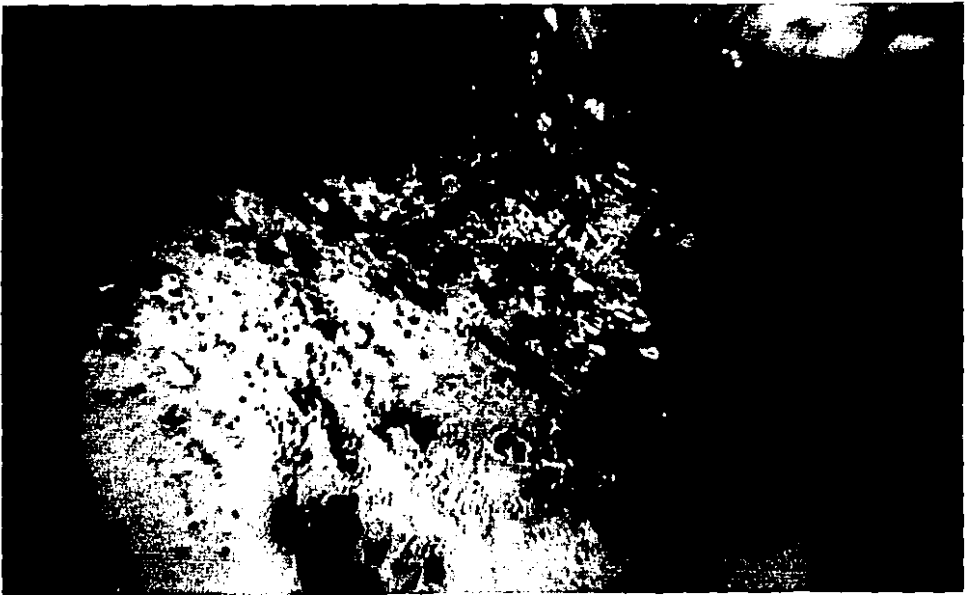
En el momento de la aplicación, en los pacientes del grupo control 18 pacientes (72%) cursaban con dolor grado III, 4 pacientes (16%) grado II y 3 pacientes grado I (12%). En el grupo problema, al inicio, 19 pacientes (76 %) cursaban con dolor grado III, 4 pacientes grado II (16%), y 2 pacientes (8 %) grado I.

A las 24 horas posterior al inicio del tratamiento, 14 pacientes (56%) del grupo control persistían con dolor grado III, 7 pacientes (28 %) grado II y 4 pacientes (16%) grado I. En el grupo manejado con factor de transferencia se encontraron 8 pacientes (32%) con dolor grado III, 13 pacientes (52%) con dolor grado II y 4 (16%) grado I.

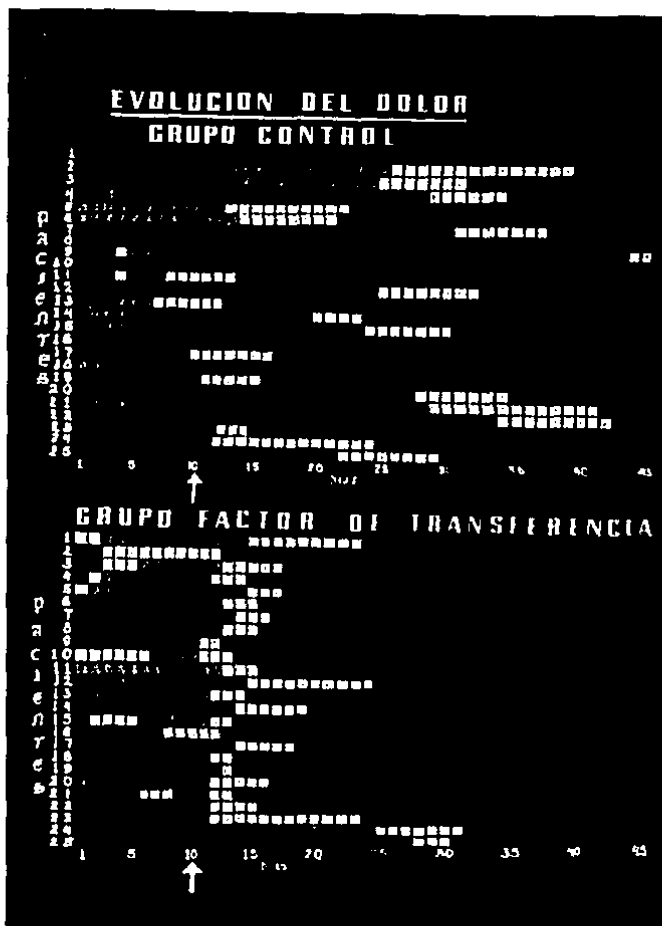
A las 48 horas del tratamiento, 14 pacientes del grupo control persistían con dolor grado III, 5 pacientes (20%) grado II y 6 pacientes con dolor grado I (24%). En contraste con los pacientes del grupo manejado con factor de transferencia en donde se encontró que un solo paciente (4%) persistía con dolor grado III, 12 pacientes (48%) con dolor grado II y 12 pacientes (48%) grado I.



CASO CLINICO NUMERO 4: Herpes vulgaris en un paciente diabético.



CASO CLINICO NUMERO 4: A las 72 horas después de la aplicación de factor de transferencia.



GRAFICA 2.- EVOLUCION DEL DOLOR. Se compara la diferencia en duraci3n e intensidad del dolor.

A las 72 horas posterior al tratamiento, 13 pacientes (52%) del grupo control persistían con dolor grado III, 5 pacientes (20%) grado II, 6 pacientes (24%) grado I y 1 paciente (4%) cursó con desaparición del dolor. En el grupo manejado con factor de transferencia, ningún paciente cursó con dolor grado III, 8 pacientes (32%) presentaron dolor grado II, 14 pacientes (56%) grado I y 3 pacientes (12%) manifestaron que el dolor había desaparecido.

Al quinto día de iniciado el tratamiento, 12 pacientes del gru-

CASO CLINICO NUMERO 5:

Paciente con herpes zoster oftálmico en la consulta inicial y a las 72 horas después de la aplicación de factor de transferencia.



po control persistían con dolor grado III (48%), 5 pacientes (20%) con dolor grado II, 5 (20%) con dolor grado I y 3 pacientes (12%) manifestaron que el dolor había desaparecido. En el grupo manejado con factor de transferencia ningún paciente presentó dolor grado III, 2 pacientes (8%) manifestaron dolor grado II, 13 pacientes (52%) manifestaron dolor grado I y 10 pacientes manifestaron que el dolor había cedido. ($p < 0.0001$)

En cuanto al índice de intensidad de dolor fué de 68.44 en los pacientes del grupo control en comparación con un índice de 31 en los pacientes manejados con factor de transferencia ($p < 0.0001$).

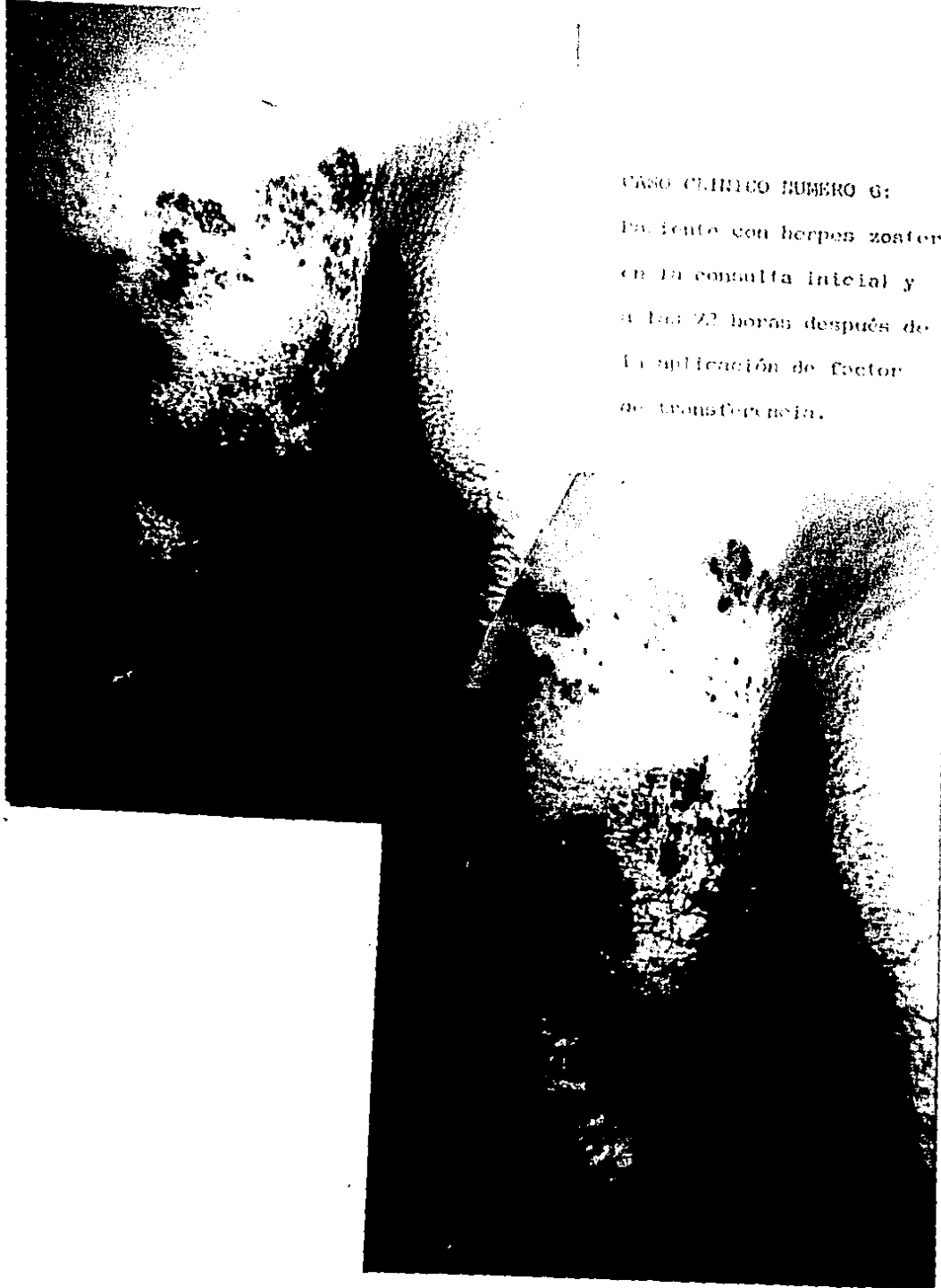
El dolor tuvo una duración promedio de 29.4 días en el grupo control en comparación con 14 días en el grupo manejado con factor de transferencia.

En 5 pacientes (20%) del grupo control el dolor se prolongó durante más de dos meses, persistiendo en grado III de intensidad. Se consideró que estos pacientes cursaron con neuralgia postherpética según la definición más aceptada en la actualidad (58). Estos pacientes fueron referidos a la Clínica del Dolor del Hospital General de México para continuar su manejo.

En el grupo de pacientes manejados con factor de transferencia, no se apreció ésta complicación. Esta diferencia es estadísticamente significativa ($p < 0.0001$).

Solo dos pacientes del grupo manejado con factor de transferencia cursaron con dolor de 30 días de evolución. Uno de ellos con diabetes mellitus de larga evolución presentaba neuropatía diabética y se consideró que el daño ocasionado por el virus varicela-zoster se agregó al daño neural preexistente en un sinergismo que incrementó la intensidad de la sintomatología; también se prolongó el tiempo de evolución

CASO CLINICO NUMERO 6:
Paciente con herpes zoster
en la consulta inicial y
a las 72 horas después de
la aplicación de factor
de transferencia.



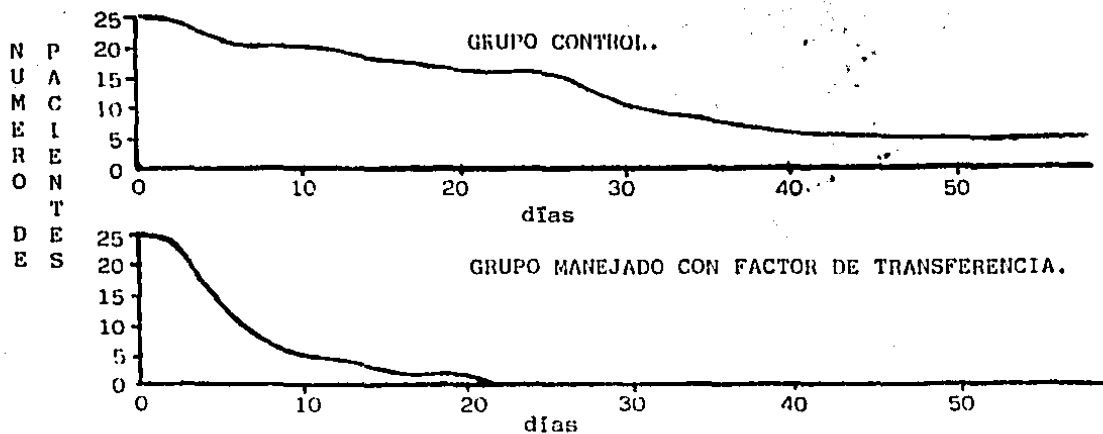
de las lesiones cutáneas.

El otro paciente presentaba un cuadro muy grave con bulas hemorrágicas a su inicio. No se pudo demostrar que cursara con algún padecimiento metabólico ó sistémico subyacente que condicionara deficiencia inmunológica.

En ambos casos el dolor cedió a los 30 días y ameritaron 3 aplicaciones de factor de transferencia. No se estableció en ellos neuralgia postherpética.

Entre las otras manifestaciones clínicas registradas se observó que el ardor fue intenso en 28 pacientes (56%), moderado en 14 (28%) y leve en 5 casos (10%). El ardor guardó relación estrecha con el dolor de la neuralgia y en algunos casos no fue perceptible la diferencia para el paciente.

El prurito fue intenso en 8 pacientes (16%), de moderada intensidad en 11 (22%) y escaso en 9 (18%). No se manifestó en 22 pacientes (44%).



GRAFICA # 3.- COMPARACION DE LA EVOLUCION GLOBAL DE LOS DOS GRUPOS. Se aprecia que en el grupo control 5 pacientes quedaron con neuralgia postherpética mientras que en el grupo manejado con factor de transferencia, el cuadro se resolvió antes de 20 días después de la aplicación del tratamiento.



Fig. 2. Basaloid carcinoma of the nose and cheek.



CASE REPORT: A 45-year-old male. Fig. 2. Basaloid carcinoma of the nose and cheek. Fig. 3. The application of the technique of the author.

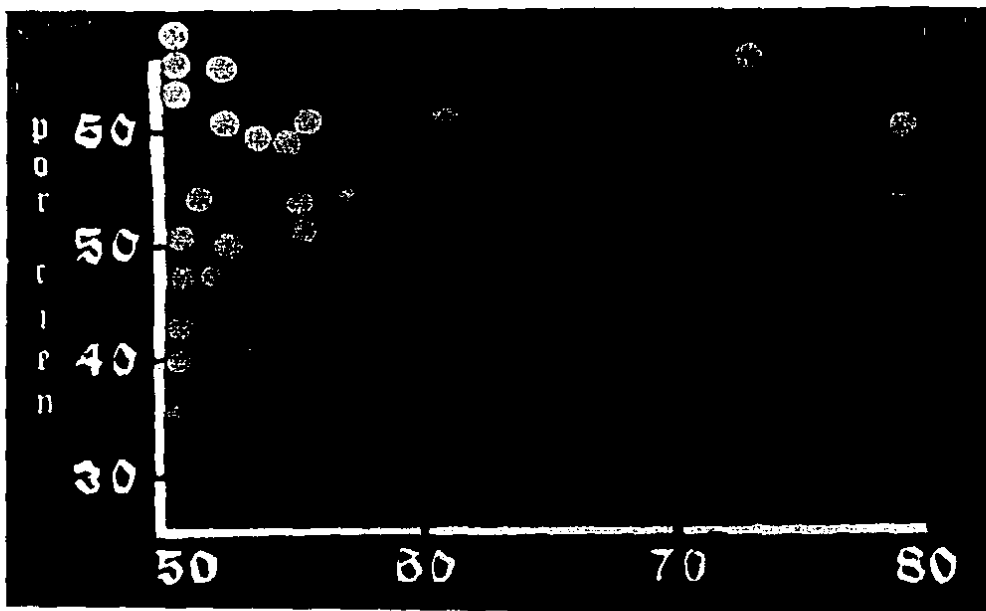
RESULTADOS DEL ESTUDIO INMUNOLOGICO.

El estudio inmunológico se practicó al inicio en todos los casos y dos semanas después de la aplicación de factor de transferencia. En el grupo control solo se practicó al inicio.

ESTUDIO INMUNOLOGICO AL INICIO.

LINFOCITOS T.- Se encontraron disminuidos de el valor normal de 54% (rango de 46% a 62%) en 19 pacientes (38%). En 26 pacientes (52%) se encontraron dentro de límites normales y 5 pacientes (10%) mostraron elevación por encima de los valores normales.

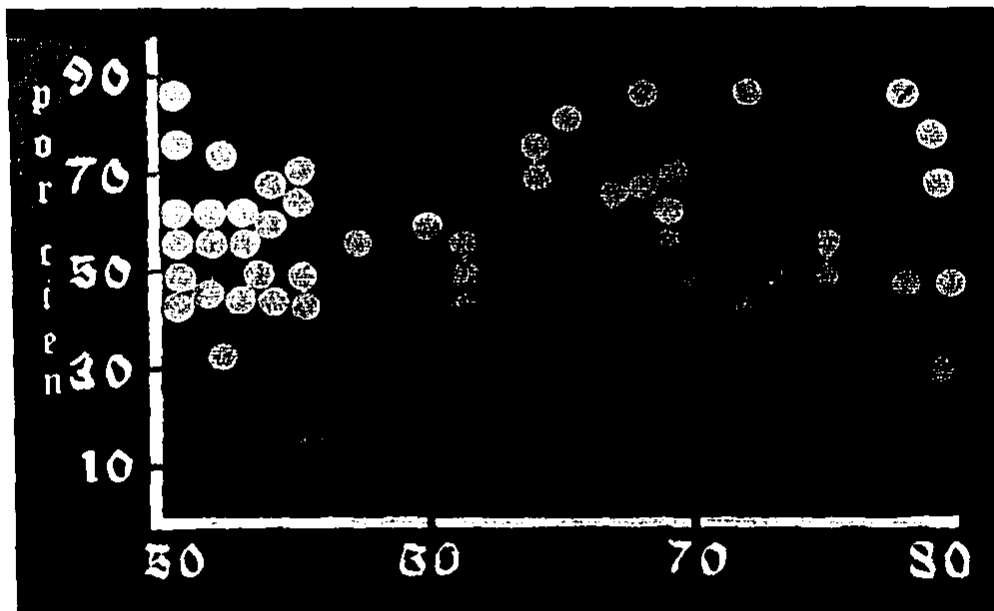
En promedio el valor disminuyó a 48% (rango de 38% a 58%). Esta diferencia es estadísticamente significativa. ($p < 0.001$).



GRAFICA 4.- LINFOCITOS T. Los valores normales se encuentran representados por la franja de 42 a 62, estos valores se encuentran estandarizados para la población general en nuestro medio por el Laboratorio de Inmunología de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional.

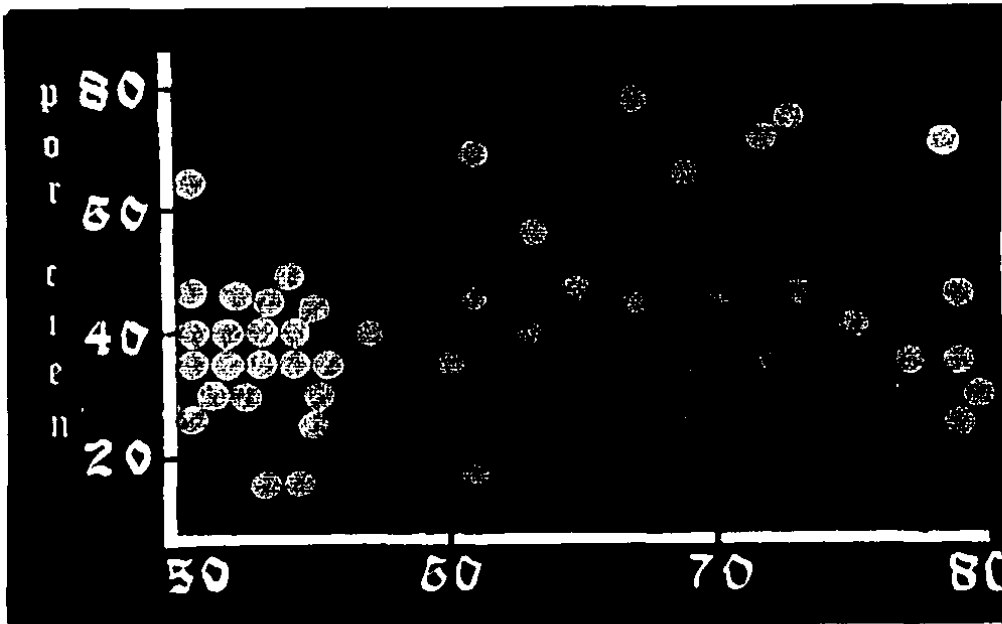
SUBPOBLACIONES DE LINFOCITOS.

LINFOCITOS T COOPERADORES: Se encontró elevación de los linfocitos T cooperadores en 30 pacientes (60%), 16 pacientes presentaron valores dentro de límites normales (32%) y 4 pacientes (8%) mostraron valores por debajo de lo normal. Los valores normales son de 39% a 53% (media de 45%). En nuestros pacientes los valores se incrementaron a un valor entre 41% a 73% (media 57%). Esta diferencia es estadísticamente significativa ($p < 0.0001$).



GRAFICA 5.- LINFOCITOS T COOPERADORES. Se muestran los valores encontrados que son superiores a los valores normales (representados por la franja color rosa).

LINFOCITOS T SUPRESORES: Estos se elevaron sobre los valores normales considerados entre 25% y 35% (Media de 30%), en 36 pacientes (72%), se determinaron en límites normales en 10 pacientes (20%) y por debajo de lo normal en 4 pacientes (8%). El incremento observado se encontró de 28% a 56% (Media de 42%). Esta diferencia es estadísticamente significativa ($p < 0.0001$).

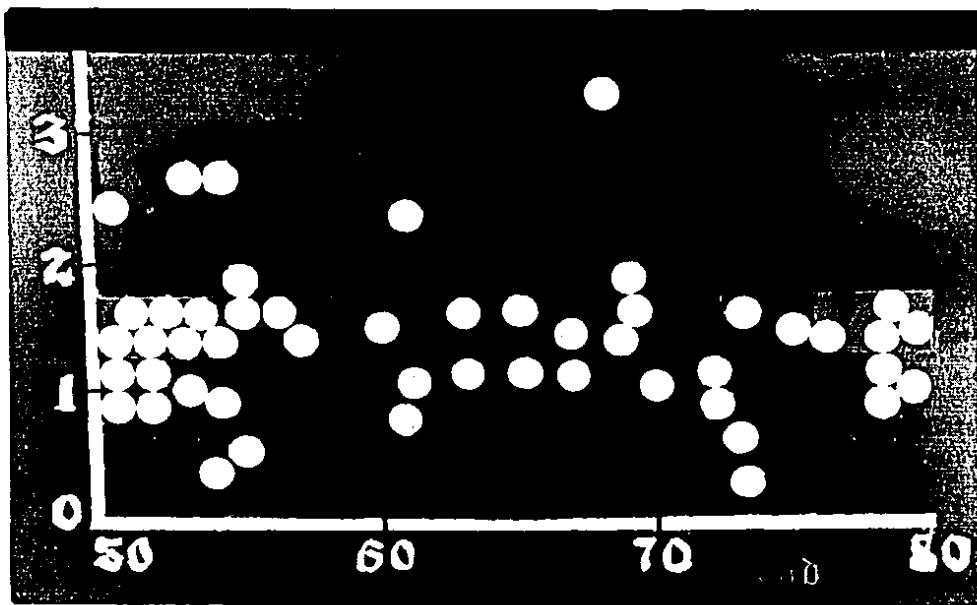


GRAFICA 6.- LINFOCITOS T SUPRESORES. Se encuentra elevación por encima de los valores normales en 36 pacientes.

RELACION CD4 / CD8 : Esta relación expresa el balance entre linfocitos T cooperadores y linfocitos T supresores y refleja en proporción directa el estado de reactividad inmune del individuo. Se considera que los límites normales en nuestra población varían de 1.30 a 1.75 (Media de 1.52).

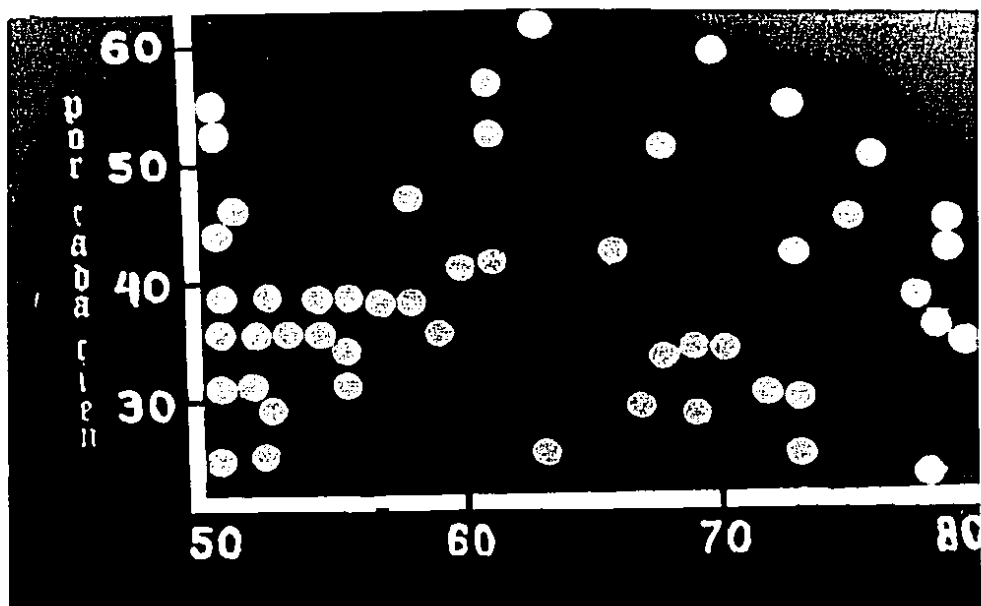
Se encontró disminución de la relación CD4/CD8 en 21 pacientes (42%), dentro de límites normales en 22 pacientes (44%) y por encima de los valores normales en 7 pacientes (14%).

En conjunto la determinación de este índice se encuentra comprendida entre 0.95 y 1.95 (Media de 1.45). Estos valores reflejan un estado de inmunodepresión relativo por predominio de los linfocitos T supresores sobre los linfocitos T cooperadores. Esta diferencia con los valores normales es estadísticamente significativa. ($p < 0.001$)



GRAFICA 7.- RELACION CD4/CD8 AL INICIO DEL ESTUDIO

En el estudio de 1993 se considera que los valores normales de los linfocitos T se encuentran entre 27% y 37% (Medio de 32%).



GRAFICA 8.- LINFOCITOS B AL INICIO DEL ESTUDIO.

Los linfocitos B se encontraron elevados por encima de los valores normales en 26 pacientes (52%), dentro de límites normales en 19 casos (38%) y por debajo de los valores normales en 5 pacientes (10%).

El valor promedio de las determinaciones fue de 39% (Rango de 30% a 48%). Esta diferencia es estadísticamente significativa ($p < 0.0001$).

I N T R A D E R M O R R E A C C I O N E S : Estas fueron valoradas a las 72 horas después de su aplicación. Se administraron por vía intradérmica 4 antígenos ubicuos a cada enfermo. Estos fueron tricofitina, candidina, PPD y varidasa. Una prueba fue considerada como positiva si la induración fue mayor de 5 mm.

Según los valores estándar del laboratorio, cuando hubo positividad a solo dos antígenos se consideró que el individuo era anérgico. Si 3 (75%) ó 4 (100%) eran positivas, se consideró que el individuo presentaba normalidad a las pruebas de reactividad cutánea.

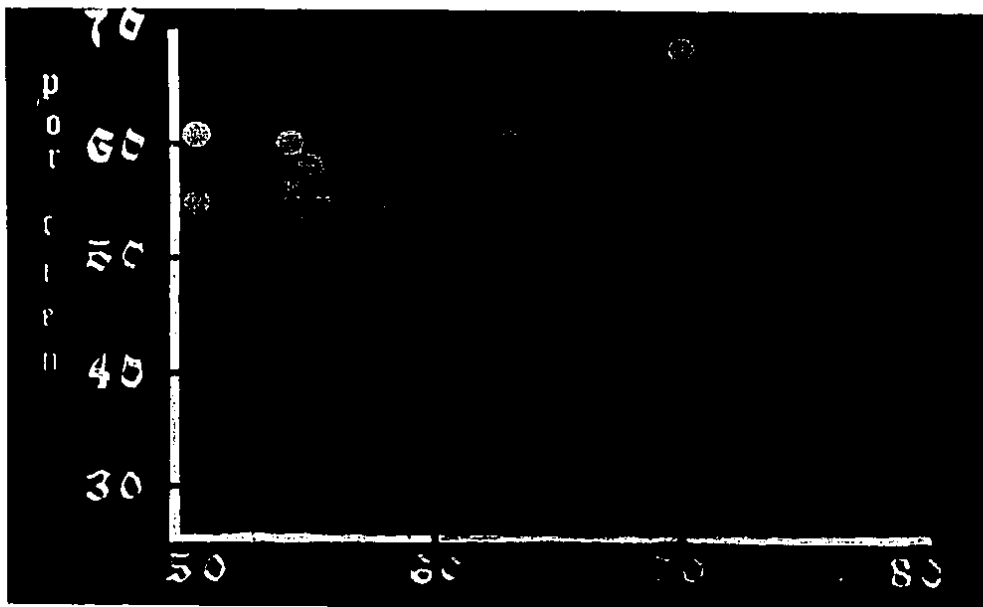
Empleando estos criterios se observó que 30 pacientes (60%) fueron anérgicos a las pruebas de reactividad cutánea. Los restantes 20 pacientes mostraron reactividad positiva a 3 ó mas de las reacciones y fueron considerados como normales. ($p < 0.0001$)

RESULTADOS DEL ESTUDIO INMUNOLOGICO A LAS DOS SEMANAS DESPUES
DE LA ADMINISTRACION DE FACTOR DE TRANSFERENCIA.

Los resultados del estudio inmunológico que se llevó a cabo a las 2 semanas después de la administración del factor de transferencia se encuentran recopilados en la tabla numero 3.

L I N F O C I T O S T : En promedio se elevaron de 48% al inicio del estudio a 49% (rango de 39% a 59%). Esta diferencia no es estadísticamente significativa.

Los linfocitos T se encontraron dentro de límites normales en 19 pacientes (76%), por debajo de lo normal en 5 pacientes (20%) y por arriba de lo normal en 1 caso (4%). El grupo control no mostró diferencia.

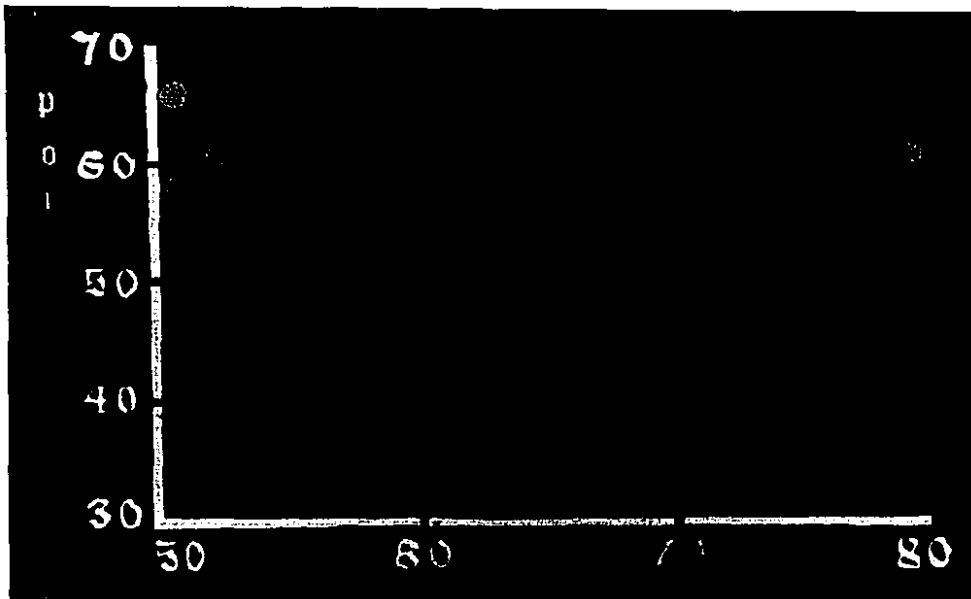


GRAFICA 9.- LINFOCITOS T DOS SEMANAS DESPUES DE LA ADMINISTRACION DEL FACTOR DE TRANSFERENCIA. Se aprecia que la mayoría de las determinaciones se encuentran dentro de límites normales.

L I N F O C I T O S T C O O P E R A D O R E S . Estos disminuyeron de un valor medio de 57% al inicio del estudio a un valor de 53% (Rango de 46.5% a 59.5%). Esta diferencia no es estadísticamente significativa.

EDAD	LT	LB	CD4	CD8	CD4/CD8	React. Cut.
1.- 76	60	39	58	39	1.48	3
2.- 61	59	64	49	38	1.29	4
3.- 61	68	51	65	43	1.51	4
4.- 60	50	40	58	36	1.61	4
5.- 50	48	40	42	29	1.45	3
6.- 52	39	32	61	41	1.48	3
7.- 78	56	40	47	36	1.30	4
8.- 59	58	62	55	37	1.49	4
9.- 50	32	29	48	30	1.60	3
10.- 73	55	41	44	30	1.47	4
11.- 67	46	20	48	40	1.22	2
12.- 78	47	21	49	39	1.26	3
13.- 50	48	31	52	40	1.30	4
14.- 79	52	47	56	43	1.30	3
15.- 51	47	53	52	34	1.53	4
16.- 50	49	50	58	43	1.35	4
17.- 72	49	32	60	39	1.54	4
18.- 69	53	46	54	35	1.54	3
19.- 50	62	57	66	42	1.57	4
20.- 68	55	48	46	33	1.39	4
21.- 57	29	32	51	40	1.28	4
22.- 55	34	29	45	36	1.25	4
23.- 63	48	54	52	34	1.53	3
24.- 63	60	46	47	34	1.38	3
25.- 79	26	26	61	49	1.24	1

TABLA 3.- RESULTADOS DEL ESTUDIO INMUNOLOGICO A LAS DOS SEMANAS DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE FACTOR DE TRANSFERENCIA. Se aprecia una tendencia a la normalización de los determinantes inmunológicos en el grupo de 25 pacientes. LT = linfocitos T. LB= linfocitos B. CD4= linfocitos T cooperadores. CD8 = linfocitos T supresores. CD4/CD8 = Relación de linfocitos T cooperadores dividida entre linfocitos T supresores. React.Cut.= Número de pruebas de reactividad cutánea positivas (tricotifina, PPD, candida y varidasa).



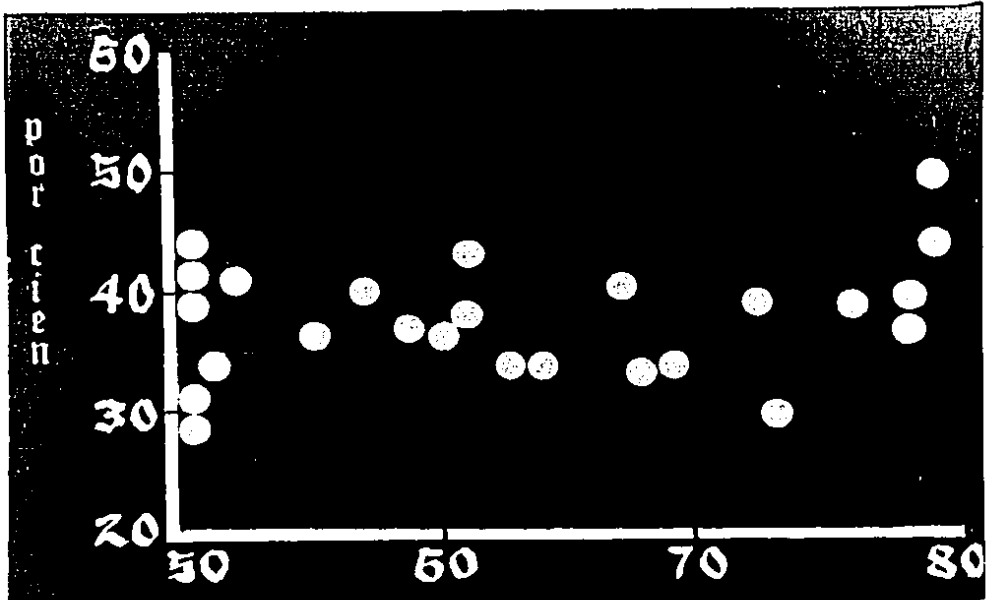
GRAFICA 10.- LINFOCITOS T COOPERADORES DOS SEMANAS DESPUES DE LA ADMINISTRACION DEL FACTOR DE TRANSFERENCIA. Se aprecia una tendencia a la normalización.

Se encuentra que existe elevación por encima de los valores normales en 11 pacientes (44%) mientras que 14 determinaciones están en los límites normales (66%). En el grupo control no hubo cambios.

L I N F O C I T O S T S U P R E S O R E S . Estos disminuyeron de una determinación inicial de 42% a un valor medio de 37.6% (Rango de 33% a 42.2%) a las dos semanas después del tratamiento. En el grupo control no hubo cambios. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa. El grupo control no mostró diferencias.

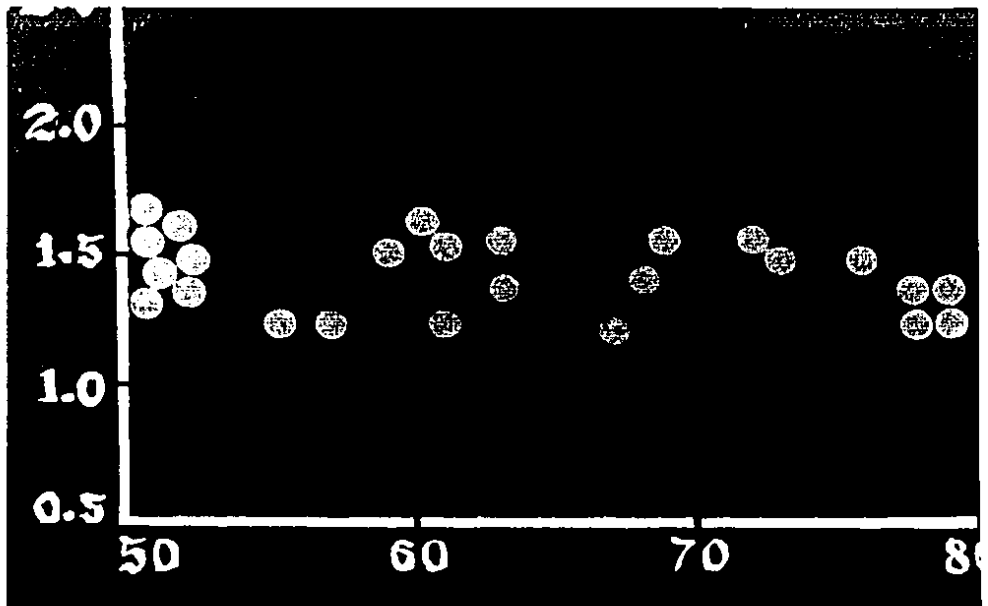
En 17 pacientes (68%) la determinación de linfocitos T supresores se encontró por arriba de los valores normales, mientras que en 8 casos (32%) la determinación se encontró dentro de los límites normales. Estos datos no encuentran representados en la gráfica 11.

R E L A C I O N C D 4 / C D 8 . Disminuyó aún más de una determinación inicial de 1.45 a un valor de 1.41 (Rango de 1.29 a 1.53). Sin embargo, estos valores aún quedan en los límites de lo considerado como



GRAFICA 11.- LINFOCITOS T AUXILIARES. Estos persisten elevados en la mayoría de los pacientes.

normal. La determinación mostró que 10 pacientes (26%) quedaron dentro de los rangos de la normalidad, mientras que 9 pacientes resultaron con

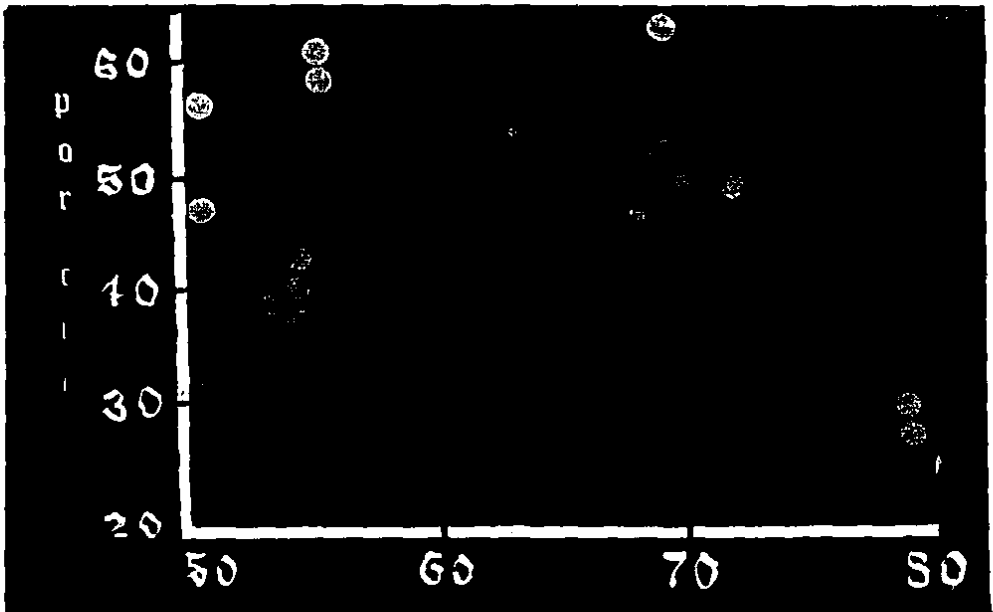


GRAFICA 12.- RELACION CD4/CD8. La mayoría de las determinaciones se encuentran dentro de los límites normales.

determinaciones por debajo de lo normal (24%). Estos resultados consecutivos al estudio inicial no muestra una diferencia estadísticamente significativa.

En el grupo control no hubo diferencias con respecto a las determinaciones iniciales.

L I N F O C I T O S B . Estos aumentaron de un valor inicial de 39 % al inicio del estudio a un valor de 42 % (Rango de 30% a 54%) a las dos semanas después de la administración del factor de transferencia. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa.



GRAFICA 13.- LINFOCITOS B A LAS DOS SEMANAS DESPUES DE LA APLICACION DE FACTOR DE TRANSFERENCIA. Se muestra persistencia de la elevación de las determinaciones efectuadas.

En 16 pacientes (64%), la determinación estaba por encima de los valores normales; en 7 pacientes (28%), esta determinación se encontró en límites normales y en 2 pacientes (8%), los valores estaban por debajo de lo normal. En los pacientes del grupo control no se encontró diferencia con respecto a las determinaciones de el estudio inicial.

RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE REAC-
TIVIDAD CUTANEA A LAS DOS SEMANAS
DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE EL
FACTOR DE TRANSFERENCIA. Se encontró un au-

mento en la positividad a las pruebas de reactividad cutánea con anti-
genos ubicuos a un 80% de los casos tratados con factor de transfe-
rencia. La diferencia no fue estadísticamente significativa.

En los pacientes del grupo control no se encontraron
diferencias con respecto a las determinaciones iniciales.



CASO CLÍNICO ROBERTO 9: Herpes zoster en la consulta inicial.



CASO CLÍNICO ROBERTO 10: Grupo control con secuelas por neuritis del nervio cubital; deformidad en mano de predicador.

COMPLICACIONES .

La complicación más frecuente fué la neuralgia postherpética. Se presentó en el 20% de los pacientes del grupo control. Se definió como dolor severo que interfiere con el sueño y con una duración mayor de dos meses. No se presentó en ninguno de los casos del grupo manejado con factor de transferencia. Los pacientes que presentaron esta complicación fueron referidos a la clínica del dolor del Hospital General de México, S.S.A.

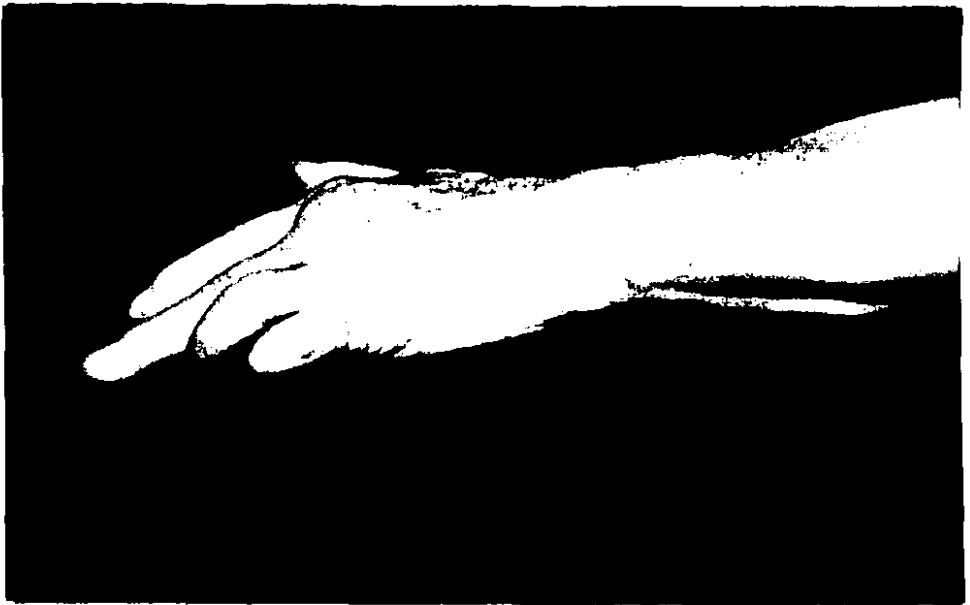


FIGURA 9: Paciente que cursó con neuritis cubital que dejó como secuela la deformidad de mano de predicador.

Una paciente del grupo control presentó herpes zoster de la extremidad superior afectando plexo braquial a nivel de la distribución del nervio cubital. Posterior a la resolución de las lesiones cutáneas persistió con neuralgia postherpética y desarrolló neuritis del nervio cubital. En una revisión subsecuente se encontró atrofia de la eminencia hipotenar y parálisis de los dedos anular y meñique.

En el grupo manejado con factor de transferencia hubo 5 casos de pacientes con herpes zoster oftálmico. Una de las pacientes de este grupo tuvo afección al globo ocular con uveítis herpética y glaucoma secundario. Presentó oftalmoplejia total y anestesia corneal total.



FIGURA 10: Afección ocular por zoster oftálmico. Se aprecia la intensa congestión del globo ocular con opacidad corneal. Esta paciente presentó uveítis herpética y glaucoma secundario con oftalmoplejia total y anestesia corneal total.

Este tipo de complicaciones se encuentra con mayor frecuencia en el herpes zoster oftálmico por la proximidad anatómica de estructuras delicadas.

Otra paciente de las que cursaban con herpes zoster oftálmico quedó con ptosis palpebral como secuela, por afección de la rama oftálmica del nervio trigémino.



FIGURA 11: Paciente con ptosis palpebral por afección de la rama oftálmica del nervio trigémino.

Esta paciente fue manejada con rehabilitación en conjunto con el departamento de oftalmología y evolucionó satisfactoriamente con recuperación de la función a los pocos meses. No hubo afección al globo

ocular y la visión se preservó en 100%.

Otra paciente desarrolló cicatrices queloides en el sitio en que aparecieron las vesículas.

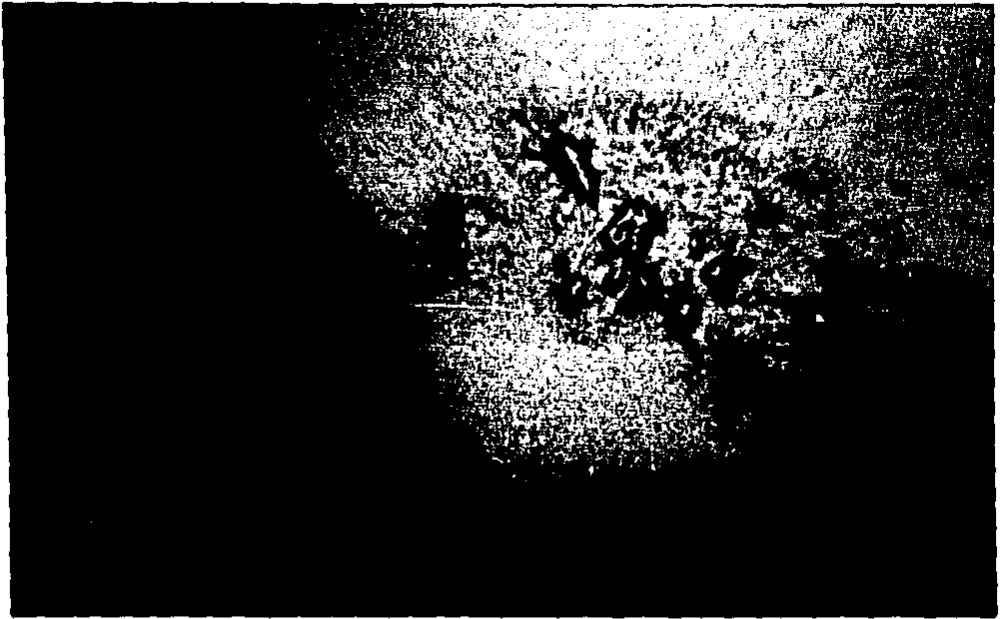


FIGURA 12 : Cicatrices queloides en el dermatoma afectado previamente por herpes zoster.

E F E C T O S S E C U N D A R I O S .

El factor de transferencia se administró por vía subcutánea. La aplicación fue dolorosa.

En algunos pacientes se apreció una discreta elevación de la temperatura de 0.5 a 1 grado centígrado. Fue controlada fácilmente con ácido acetilsalicílico.

No se apreciaron otros efectos secundarios.

DISCUSION .

El herpes zoster se puede presentar en cualquier edad. Se ha demostrado que en los pacientes menores de 50 años de edad la inmunidad celular es lo suficientemente vigorosa como para lograr el control de la diseminación del virus varicela-zoster sin complicaciones (1).

En los pacientes mayores de 50 años de edad existe una depresión inespecífica de la reactividad inmune celular, con una reducción progresiva en el número de células inmunocompetentes (16). Esto favorece la persistencia y mayor agresividad de la infección en el anciano con el consiguiente aumento en la frecuencia de complicaciones graves. Se ha encontrado que la frecuencia de neuralgia postherpética es más elevada en pacientes mayores de 50 años de edad (58). En este grupo de edad es donde se encuentra más justificado el empleo de inmunomoduladores y de antivirales (1).

Por este motivo se seleccionaron pacientes mayores de 50 años de edad para el estudio.

La etapa ideal de administrar el factor de transferencia es durante el período prodrómico, cuando el virus inicia su propagación a nivel de las fibras nerviosas sensitivas. En estas etapas el virus no tiene tiempo para ocasionar daño estructural grave a las fibras nerviosas y no quedarían secuelas (10). Desgraciadamente el 85% de nuestros pacientes acuden a consulta después del 8º día de la aparición de las lesiones cutáneas, cuando el virus ya ha tenido el tiempo suficiente para proliferar y dejar secuelas (183).

Al hacer el estudio en las etapas tempranas del padecimiento fue posible demostrar objetivamente la eficacia del factor de transferencia, ya que se demostró que la etapa aguda se controla rápidamente con pronta desaparición del dolor y es seguido de una rápida recuperación clínica

e inmunológica del paciente.

En un estudio realizado por Ortiz y colaboradores (187), se reportan 234 pacientes manejados con dehidroemetina. Este medicamento ha sido utilizado por varios autores y continúa siendo útil en el manejo de pacientes con herpes zoster. Se prefiere porque tiene un efecto antiinflamatorio que condiciona rápida disminución del dolor. De hecho, en el estudio de Ortiz y colaboradores, el dolor desapareció a las 24-48 horas. El dolor persistió más de un mes en solo 5% de los casos.

Estas fueron las razones principales por las que se eligió el empleo de este medicamento para el manejo de los pacientes en el grupo control. En nuestro estudio, el 20% de los pacientes manejados con dehidroemetina quedaron con neuralgia postherpética. Esta diferencia se puede explicar en base a la selección de pacientes por edad, ya que en las personas mayores de 50 años de edad existe una frecuencia mucho mayor de neuralgia posterior a un episodio de herpes zoster (188).

En todos los pacientes se practicó evaluación del perfil inmunológico al tiempo de la consulta inicial corroborándose lo que ya ha sido mencionado por otros autores (40). Existe depresión de la inmunidad celular de manera semejante a lo que se encuentra en otras virosis.

Los linfocitos T están disminuídos. Llama la atención de que a pesar de que existe depresión de los linfocitos T, se encuentra elevación de los linfocitos T cooperadores. Esta diferencia se explica en base a dos hechos:

- 1.- La determinación de linfocitos T se hace por la técnica de formación de rosetas; y la determinación de subpoblaciones de linfocitos se hace por detección de marcadores de membrana con anticuerpos monoclonales.

- 2.- Los linfocitos T cooperadores no son las únicas células que

poseen receptores CD4 en su superficie. Aproximadamente el 40 % de los monocitos en sangre periférica, así como algunas células presentadoras de antígenos en ganglios linfáticos, piel y otros órganos poseen el determinante CD4 en sus membranas de superficie. Los mismos linfocitos B lo presentan hasta en un 5% (193).

Los linfocitos T cooperadores desempeñan un papel crítico en la respuesta inmune a las infecciones virales; regulan la actividad de otras células inmunes incluyendo linfocitos B, monocitos, macrófagos, linfocitos T citotóxicos y linfocitos asesinos naturales (192). Hasta hace poco se creía que el determinante CD4 era específico de este tipo de linfocitos T y no se ha explicado aún la presencia de este determinante en la membrana de superficie de los otros tipos celulares.

3.- Existen poblaciones de linfocitos T que carecen de marcadores de membrana y que se conocen como linfocitos T nulos. Estos son detectables por la técnica de formación de rosetas pero no con la técnica de anticuerpos monoclonales.

Estos datos sugieren que la elevación de células CD4 está en relación directa con el aumento de la celularidad propia del proceso infeccioso y no necesariamente es un reflejo de la reactividad inmune celular.

Los linfocitos T supresores se encontraron elevados. El receptor CD8 parece ser específico para esta población de linfocitos T, pero éste no ha sido bien estudiado.

Cuando predominan los linfocitos T supresores sobre los linfocitos T cooperadores disminuye la relación CD4/CD8 y aumenta la inmunodepresión. En nuestro estudio la relación CD4/CD8 se encontró con tendencia a bajar pero la media no descendió por debajo de los límites considerados como normales. Sin embargo, cuando se practicó el análisis estadístico de los datos, la diferencia encontrada fué estadísticamente sig-

nificativa ($p < 0.0001$). Esto indica que existe inmunodepresión.

En base a lo anterior y haciendo analogía con lo ya mencionado por otros autores (192), postulamos que existe un bloqueo a nivel de la respuesta inmune celular que permite que el virus varicela-zoster proliferare hasta ocasionar las manifestaciones clínicas de la enfermedad. El hallazgo de anergia a las pruebas de reactividad cutánea en 30 pacientes (60 %) apoya esta hipótesis.

Concomitantemente y de manera análoga a lo que se encuentra en otros padecimientos en donde existe depresión de la reactividad inmune celular, se aprecia un incremento de la respuesta inmune humoral (189). Esto se demuestra por el incremento persistente de linfocitos B.

A las dos semanas después de la administración del factor de transferencia se encontró una tendencia a la normalización de los determinantes inmunológicos. Los linfocitos T se normalizaron, los linfocitos CD4 y CD8 disminuyeron. La relación CD4/CD8 bajó aun más pero sin rebasar los límites normales. La reactividad cutánea a las intradermorreacciones mejoró, siendo positiva en 23 pacientes (92 %).

Estos resultados ponen de manifiesto mejoría inmunológica aunada con la mejoría clínica y nos hace suponer que el factor de transferencia actúa como un inmunomodulador, más que como inmunoestimulante (190).

La evolución clínica de los pacientes fue superior en el grupo manejado con factor de transferencia. Ningún paciente quedó con neuralgia postherpética en comparación con 20 % en el grupo control.

Pudimos apreciar que cuando el herpes zoster afecta una región anatómica vecina a estructuras delicadas, como en el caso del zoster oftálmico, existe el peligro de que queden secuelas graves. Además, encontramos que cuando existe un padecimiento que condiciona daño neural (diabetes mellitus, neuritis en alcohólicos crónicos), la severidad de la neuralgia por herpes zoster es mayor.

CONCLUSIONES.

- 1.- En pacientes con herpes zoster existe un bloqueo en la inmunidad celular que permite que proliferen el virus varicela-zoster y en consecuencia el padecimiento se manifiesta clínicamente.
- 2.- Este bloqueo es modificado por la administración de factor de transferencia, modulando la respuesta inmune celular y desencadenando una respuesta que culmina con la eliminación del virus en poco tiempo, y promoviendo la recuperación rápida.
- 3.- Cuando existe un padecimiento previo que ocasiona daño neurológico, como sería el caso de la diabetes mellitus, el daño neurológico final es mayor. Por esto es que la gravedad de la infección en alcohólicos crónicos y diabéticos de larga evolución es mayor.
- 4.- La aplicación del factor de transferencia es dolorosa. También es de esperar una discreta elevación de la temperatura de 0.5 a 1 grado centígrado posterior a la administración. Ambos son fácilmente controlados con aspirina.
- 5.- El factor de transferencia es una buena alternativa en el tratamiento del herpes zoster. Acelera la resolución de las lesiones, promueve la respuesta inmune al virus varicela-zoster y previene la neuralgia postherpética, así como otras secuelas de la enfermedad.

B I B L I O G R A F I A .

- 1.- Oxman M N. Varicella and herpes zoster. In Fitzpatrick T B, Eisen A Z, Wolff K. *Dermatology in General Medicine*. McGraw Hill, New York, 1987; 3rd Edition. Pag 2314-2339.
- 2.- McNair STF. Historical aspects of herpes simplex infections. Part I. *Int J Dermatol* 1986;25:63-70
- 3.- McNair S T F. Historical aspects of herpes simplex infections. Part II. *Int J Dermatol* 1986;25:127-134.
- 4.- Margotta R. *Historia de la medicina*. Ed. Novaro, Mexico D.F. 1972 Pag 49-104.
- 5.- Scott-Wilson S H. Why "chicken" pox? *Lancet* 1978;1:1152.
- 6.- Weller T H, Stoddard M B. Intranuclear inclusion bodies in cultures in human tissue inoculated with varicela vesicle fluid. *J Immunol* 1952;68:311-315.
- 7.- Weller T H. Varicella and Herpes Zoster. *N Engl J Med* 1983;309:1362-1368
- 8.- Brain RT. The relationship between the viruses of zoster and varicella as demonstrated by the complement fixation reaction. *Br J Exp Pathol* 1933;14:67-73.
- 9.- Brunell P A. Placental transfer of varicela-zoster virus antibodies. *Pediatrics* 1966;30:2034-8.
- 10.- Muller S A, Winkelman R K. Cutaneous nerve changes in zoster. *J Inv Dermatol* 1969;52:71-92.
- 11.- Acosta C S, Ruiz-Gomez J. Anticuerpos fijadores del complemento contra el virus varicela-zoster en niños de la ciudad de México. *Salud Pública de México* 1976;18:833-836.
- 12.- Gold E, Godek G. Complement Fixation studies with varicela-zoster virus antigens. *J Immunol* 1965;95:692-695.
- 13.- Leclair J M et al. Airborne transmission of chicken pox in a hospital. *N Engl J Med* 1980;302:450-453.
- 14.- Strauss S E et al. N I H conference on varicela zoster virus infections. *Ann Intern Med* 1988;108:221-237.
- 15.- Sugar S J. Varicela-zoster virus infections. *Ann Intern Med* 1988; 108: 907-909.

- 16.- Baadsgard O, et al. Reduction of the number of immunocompetent cells in herpes zoster. Arch Dermatol 1987;279:374-378.
- 17.- Ragozzino M N , Melton LJIII, Kurland LT, et al. Risk of cancer after herpes zoster. A population based study. N Engl J Med 1982;307:393-397.
- 18.- Brunell PA, Ketchmer GS. Zoster in infancy. Failure to maintain viral latency following intrauterine infection. J Pediatr 1981;98:71-79.
- 19.- Cone LA et al. Herpes zoster and AIDS. Ann Intern Med 1984;100:462-468.
- 20.- Wilkerson MG. Herpes zoster as a sign of AIDS-related complex. Am Fam Physician 1987;36:233-235.
- 21.- Melbeye M et al. Risk of AIDS after herpes zoster. Lancet 1987;8535:728-731.
- 22.- Van de Perre P et al. Herpes zoster in african patients. An early manifestation of HIV infection. Scand J Infet Dis 1988;20:277-282.
- 23.- Friedman K et al. Herpes zoster. A possible early clinical sign for the development of AIDS in high risk individuals. J Am Acad Dermatol 1986;14:1023-1028.
- 24.- Ecker JR, Hyman RW. Varicella-zoster virus exists as two isomers. Proc Natl Acad Sci USA 1982;79:156-160.
- 25.- Ching XC, Tseu TY, Hackstadt T et al. Induction of thymidine kinase and DNAase in varicella-zoster infected cells and kinetic properties of the virus induced thymidine kinase. J Virol 1979;31:172-177.
- 26.- Shamon Y, Leventon-Kriess S, Sarov I. Isolation and polypeptide characterization of varicella-zoster virus. Virology 1980;106:133-140.
- 27.- Conchella K, Kalinan R, Laskin OL. Herpes zoster and zosteriform herpes simplex virus infections in immunocompetent adults. Am J Med 1986;81:775-778
- 28.- Niboer C et al. Rosette formation in herpes zoster as demonstrated by the Tzank smear. Arch Dermatol Res 1987;279:283-292.
- 29.- Fueyo MA et al. Herpes zoster and occult malignancies. J Am Acad Dermatol 1984;11:480-482.
- 30.- Fisher G et al. Granuloma formation in herpes zoster scars. J Am Acad Dermatol 1987;16:1261-1263.
- 31.- Wolff HH. Cutaneous pseudolymphoma at the site of prior herpes zos-

- ter eruption. Arch Dermatol Res 1987;279:Suppl s-52-4.
- 32.- Shielder SJ. Granuloma annulare arising after herpes zoster. J Am Acad Dermatol 1986;15:1049-1050.
 - 33.- Hudson CP. Cutaneous Angiosarcoma in a site of healed herpes zoster. Int J Dermatol 1984;23:404-407.
 - 34.- Niedt GW et al. Kaposi's sarcoma occurring in a dermatoma previously involved with herpes zoster. J Am Acad Dermatol 1988;18:448-451.
 - 35.- Rey Pineda MCG. Panorama de la respuesta inmunitaria a los virus. Infectologia 1988;9:429-430.
 - 36.- Winkelman RK et al. Treatment of varicella-zoster virus pneumonia with transfer factor. Cutis 1984;34:278-281.
 - 37.- Tovi F et al. The significance of specific IgA antibodies in the serum in the early diagnosis of herpes zoster. J Infect Dis 1985;152:230-235.
 - 38.- Gold G et al. Serologic and viral isolation studies of patients with varicella or herpes zoster infections. N Engl J Med 1966;274:181-197.
 - 39.- Jordan GW, Merigan TC. Cell mediated immunity to varicella-zoster virus. In vitro lymphocyte responses. J Infect Dis 1974;130:495-502.
 - 40.- Neumeyer DA et al. Inversion of T cell subsets before herpes zoster infections. N Engl J Med 1986;314:1456-1458.
 - 41.- Fiedman S et al. Varicella in children with cancer. Pediatrics 1975;56:388-398.
 - 42.- Armstrong RW et al. Cutaneous interferon production in patients with Hodgkin's disease and other cancers infected with varicella or vaccinia. N Engl J Med 1970;283:1182-1193.
 - 43.- Zaia JA et al. Evaluation of varicella zoster immune globulin. Protection of immunosuppressed children after exposure to varicella. J Infect Dis 1983;147:1983-1992.
 - 44.- Arvin M et al. Immunologic evidence of reinfection with varicella-zoster virus. J Infect Dis 1983;148:200-212.
 - 45.- Baba K et al. Immunologic and epidemiologic aspects of varicella infection acquired during infancy and early childhood. J Pediatr 1982;100:881-888.

- 46.- Plotkin S A et al. The future of varicella vaccine. Postgr Med J 1985;61:155-162.
- 47.- Murtagh JE et al. Herpes zoster. Aust Fam Physician 1983;12:500-509.
- 48.- Schumf S et al. Varicella-zoster infections in patients with cancer. Ann Intern Med 1972;76:241.
- 49.- Schanbrum E et al. Herpes zoster in hematologic neoplasia. Some unusual manifestations. Ann Intern Med 1960;53:523-534.
- 50.- Benito R, Benito J, Navarro P et al. Determinación de IgG e Igm específicos en herpes zoster. Actas Dermosif 1988;79:808-812.
- 51.- Cauda R, Grossi CE, Whitley JR et al. Analysis of immune function in herpes zoster patients. J Immunol 1987;138:1229-1233.
- 52.- Ihara T et al. Human lymphocyte, monocyte and polymorphonuclear leukocyte mediated antibody dependent cellular toxicity against varicella-zoster virus infected targets. Clin Exp Immunol 1986;63:179-187.
- 53.- Marcellis Jg et al. Disseminated herpes zoster. Arch Intern Med 1964; 113:679-686.
- 54.- Downie NM, Heath RW. Basical Statistical Methods. Harper Row New York 3rd Ed. 1970.
- 55.- Burke B et al. Immune response to varicella-zoster virus in the aged. Arch Intern Med 1982;142:291-298.
- 56.- Clark J. Herpes zoster of right glossopharyngeal nerve. Lancet 1979; 1:38-39.
- 57.- Victor M, Martin JB. Diseases of the cranial nerves in Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG et al. Harrison's principles of Internal Medicine. McGraw-Hill, New York. 1987 11th Edition. P 2038-2039.
- 58.- Portenoy RK, Dumac C, Foley KM. Acute herpetic and postherpetic neuralgia. Ann Neurol 1986;20:651-664.
- 59.- Zacks S, Langfitt TW, Elliot FD. Herpetic Neuritis. A light and electron microscopic study. Neurology 1964;14:744-750.
- 60.- Watson PN, Evans RJ. Postherpetic neuralgia. Arch Neurol 1986;43: 836-840.
- 61.- Kullman SE. Herpes zoster in hematologic neoplasias. Ann Intern Med 1960;53:523-533.

- 62.- Womack LW, Liesegang TJ. Complications of herpes zoster ophthalmicus. Arch Ophthalmol 1983;101:42-48.
- 63.- Burgoon CF et al. The natural history of herpes zoster. JAMA 1957; 164:265-273.
- 64.- Miller LH, Brunnell PA. Zoster. Reinfection or activation of a latent virus? Am J Med 1970;49:480-485.
- 65.- Rogers RS, Tindall JP. Herpes zoster in children. Arch Dermatol 1972;106:204-213.
- 66.- Kendall D et al. Motor complications of herpes zoster. Br J Med 1957;1:616-619.
- 67.- Thomas JE, Howard FM. Segmental zoster paresis. A disease profile. Neurology 1972;22:459-465.
- 68.- Brostoff J et al. Diaphragmatic paralysis after herpes zoster. Br Med J 1966;2:1571.
- 69.- Jellineck EH, Tulloch WS. Herpes zoster with dysfunction of bladder and anus. Lancet 1976;2: 1219-1220.
- 70.- Izumi AK, Edwards J. Herpes zoster and neurogenic bladder dysfunction. JAMA 1973;224:1748-1749.
- 71.- Wisloff F et al. Herpes zoster of the stomach. Lancet 1979;2:953-955.
- 72.- Horten B et al. Multifocal varicella-zoster virus leukoencephalitis temporally remote from herpes zoster. Ann Neurol 1981;9:251-259.
- 73.- Rosenblum WL, Hadfield MG. Granulomatous angitis of the nervous system in cases of herpes zoster and lymphosarcoma. Neurology 1972; 22:343-362.
- 74.- Doyle PW et al. Herpes zoster ophthalmicus with contralateral hemiplegia. Identification of the cause. Am J Clin Pathol 1983;14:84-88.
- 75.- Applebaum et al. Herpes zoster encephalitis. Am J Med 1962;32:25-27.
- 76.- Bourdette JJ et al. Herpes zoster ophthalmicus and delayed ipsilateral cerebral infarction. Neurology 1983;33:1428.
- 77.- Cohen PR et al. Disseminated herpes zoster in patients with HIV. Am J Med 1988;84:1076-1080.
- 78.- Prigent F et al. Large necrotic ulcerations caused by varicella-zos-

- ter virus in immunocompromised patients. *Ann Dermatol Venerol* 1985; 11:265-272.
- 79.- Alessi E et al. Unusual varicella-zoster infections in AIDS. *Arch Dermatol* 1988;124:1011-1013.
- 80.- Smith E, Smythe R, Admas P. Chronic varicella-zoster virus infections in AIDS. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:584-585.
- 81.- Rusthoven JJ et al. Varicella-zoster virus infections in adult cancer patients. *Arch Intern Med* 1988;148:1561-1566.
- 82.- Whitney RJ et al. Early vidarabine therapy to control complications of herpes zoster in immunocompromised patients. *N Engl J med* 1982; 307:971-978.
- 83.- Horton B et al. Multifocal varicella-zoster virus leukoencephalitis temporally remote from herpes zoster. *Ann Neurol* 1981;9:251-257.
- 84.- King DF et al. Giant cells in lesions of varicella-zoster virus. *Am J Dermatopathol* 1986;8:456-458.
- 85.- Solomon AR et al. A comparison of the Tzanc smear and viral isolation in varicella and herpes zoster. *Arch dermatol* 1986;122:282-285.
- 86.- Solomon AR. The Tzanc smear. Viable and valuable in the diagnosis of herpes simplex virus and varicella zoster virus infections. *Int J Dermatol* 1986;25:169-170.
- 87.- Solomon AR, Hayward PC. A comparison of detection of varicella-zoster virus by Tzanc smear, direct immunofluorescence with monoclonal antibodies and virus isolation. *J Am Acad Dermatol* 1987;17:64-69.
- 88.- Solomon AR. New diagnostic tests for herpes simplex and varicella-zoster virus infections. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:218-221.
- 89.- Richman DD et al. Rapid viral diagnosis. *J Infect Dis* 1984;149:298.
- 90.- Gadenrup G et al. A rapid immunoperoxidase technique to distinguish herpetic types. *Int J Dermatol* 1986;25:369-374.
- 91.- Joklik WK. *Virology*. Appleton & Lange, Connecticut. 1988 3rd Edition p. 172-175.
- 92.- Ziegler TJ et al. Detection of varicella-zoster virus antigens in clinical specimens by solid phase enzyme immunoassay. *J Infect Dis* 1984;150:149-159.

- 93.- Steele RW et al. Varicella-zoster virus in hospital personell. Skin test reactivity to monitor suceptibility. Pediatrics 1982;70:604-609.
- 94.- Arnold RW, Phillips BJ. Response to varicella-zoster virus and herpes zoster to silver sulfadiazine. Cutis 1986;38:363-365.
- 95.- Duke WW. Epinephrin in the treatment of the pain of herpes zoster. JAMA 1924;83:1919.
- 96.- Ruggles EW. Apparent specific effects of sodium iodide in herpes zoster. Arch Dermatol 1931;23:472-475.
- 97.- Walker JR, Walker BF. A specific treatment for herpes zoster;Diphtheric antitoxin. Arch Ophthalmol 1938;20:304-305.
- 98.- Dennie CC, Morgan DB, Coombs FP. Treatment of herpes zoster with moccasin venom. J Invest dermatol 1949;12:153-155.
- 99.- Lillie WI. The treatment of herpes zoster ophthlamicus with small-pox vaccine. NY State J Med 1943;43:857-859.
- 100.- Shanbrom E. Treatment of herpetic pain and postherpetic neuralgia with intravenous procaine. JAMA 1961;12:1041-1043.
- 101.- Combes FC, Canizares O, Simmango J. Herpes Zoster. Treatment of pain with dehydroergotamine mesylate. J Invest Deramtol 1950; 14:53-56.
- 102.-Fisher RL.Zuckerman M, Sweeney DN. Tetraethylammonium chloride in the treatment of herpes zoster and intercostal neuralgia. Arch Neurol Psychiatr 1949;61:194-198.
- 103.- Boundy CA, Bamford JA. Treatment of herpes zoster with "protamide". Med J Aust 1968;55:528-531.
- 104.- Findland M, Finnerty EF, Collins HS et al. Aureomycin treatment of herpes zoster. N Engl J Med. 1949;241:1037-1047.
- 105.- StJohn BD. Herpes zoster treatment with chloromycetin. NY State J Med 1950;50:1112-1114.
- 106.- Keichline JM. Succesful treatment of 62 cases of herpes zoster with Xrays. Radiology 1934;22:372-374.
- 107.- Bonica JJ. The management of pain. Philadelphia. Lea & Farbinbger 1953. P 798-867.
- 108.- Lawrence R. Autoimmune treatment for herpes zoster. West J Med 1979;130:271-276.

- 109.- Farber GA, Burkes JW. Chlorprothixene therapy for herpes zoster neuralgia. South Med J 1974;67:808-812.
- 110.- Chaturvedi U, Mathur A. Griseofulvin in the treatment of herpes zoster. Br Med J 1975;3:438-445.
- 111.- Maulight GM, Talpaz M. Cimetidine for herpes zoster. N Engl J Med 1984;310:318-319.
- 112.- Hernandez-Perez R. Dehydroemetine therapy for herpes zoster. A comparison to corticosteroids. Cutis 1980;25:424-426.
- 113.- Holhn G. Emetine in herpes zoster. Cutis 1981;27:40-45.
- 114.- Ross AH. Modification of chickenpox in family contacts by administration of gammaglobulin. N Engl J Med 1962;267:369-376.
- 115.- Mazur MH et al. Serum antibody levels as risk factors in disseminated herpes zoster. Arch Intern Med 1979;139:1341-1350.
- 116.- Paryani SG et al. Varicella zoster antibody titers after the administration of intravenous immune serum globulin or varicella-zoster immune globulin. Am J Med 1989;76:124-127.
- 117.- Wheeler-Clayton E. Comments on vaccines. J Am Acad Dermatol 1988;18:232-234.
- 118.- Juul-Jenssen BE. Herpes simplex and herpes zoster. Br Med J 1973;1:406-410.
- 119.- Wildenhoff K, Ipsen J, Essman V et al. Treatment of herpes zoster with idoxuridine, including a multivariate analysis of symptoms and signs. Scand J Infect Dis 1979;11:1-9.
- 120.- Dowber R. Idoxuridine in varicella-zoster. Further evaluation of intermittent topical therapy. Br Med J 1974;2:526-527.
- 121.- Juul-Jenssen BJ, McCallum T, McKenzie A et al. Treatment of herpes zoster with idoxuridine in dimethylsulfoxide. Results of 2 double blind trials. Br Med J 1970;4:776-780.
- 122.- Epstein E. Treatment of herpes zoster and postherpetic neuralgia by subcutaneous injection of triamcinolone. Int J Dermatol 1981;20:65-68.
- 123.- Miller RD, Munger WL, Powell PE. Chronic pain and local anesthetic neural blockade. Philadelphia, Lippincott. 1980. 2nd Ed. Pag 632.

- 124.- Elliot FA. Treatment of herpes zoster with high doses of prednisone. Lancet 1964;2:610-611,
- 125.- Keczkes K, Basheer AN. Do corticosteroids prevent postherpetic neuralgia from herpes zoster? Br J Dermatol 1980;102:551-555.
- 126.- Eaglestein WH, Katz R, Brown JD. The effects of early corticosteroid therapy in the skin eruption and pain of herpes zoster. JAMA 1970; 211: 1681-1683.
- 127.- Huff CJ et al. Antiviral treatment in chicken pox and herpes zoster. J Am Acad Dermatol 1988;18:204-207.
- 128.- Galbraith AW. Prevention of postherpetic neuralgia by amantadine hydrochloride; Br J Clin Pract 1983;9:304-306.
- 129.- Skear SH, Blue WT, Alexander EJ et al. Herpes zoster treatment and prevention of postherpetic neuralgia with adenosine monophosphate. JAMA 1985;253:1427-1430.
- 130.- Brysen BJ. Promising new antiviral drugs. J Am Acad Dermatol 1988; 18:212-218.
- 131.- Whitley RJ et al. Adenine arabinoside therapy of herpes zoster in the immunosuppressed. N Eng J Med 1976;294:193-199.
- 132.- Post BT et al. Do corticosteroids prevent postherpetic neuralgia? A review of the evidence. J Am Acad Dermatol 1988;15:605-610.
- 133.- Esman V et al. Prednisone does not prevent postherpetic neuralgia. Lancet 1987;2:126-129.
- 134.- Balfour HH et al. Acyclovir halts progression of herpes zoster in immunocompromised patients. N Engl J Med 1983;308:1448-1452.
- 135.- Balfour HH. Varicella zoster virus infections in immunocompromised hosts. A Review of the natural history and management. Am J Med 1988; 85:68-73.
- 136.- Peterslund NA et al. Acyclovir in herpes zoster. Lancet 1981;2:827-832
- 137.- Bean B et al. Acyclovir therapy for acute herpes zoster. Lancet 1982;2:118-123.
- 138.- Peterslund NA. Management of varicella zoster virus infections in immunocompromised patients: Am J Med 1988;85:74-78;
- 139.- Winston DJ. Recombinant interferon alfa 2 a for the treatment of

- herpes zoster in immunocompromised patients with cancer.
Am J Med 1988;85:147-151.
- 140.- Torseth JT, Merigan TC. Significance of interferon in recurrent herpes simplex. J Infect Dis 1986;153:979-989.
- 141.- Torseth JW, Nickoloff B, Bashamty R. Beta interferon produced by keratinocytes in human cutaneous infections with herpes viruses. J. Infect Dis 1987;155:641-648.
- 142.- Merigan TC, Rand KH, Pollard RB et al. Human leukocyte interferon for the treatment of herpes zoster in patients with cancer. N Engl J Med 1978;298:981-997.
- 143.- Hirsch S, Schooley RT. Treatment of herpes virus infections. N Engl J Med 1983;309:963-1034.
- 144.- Nicholson KG. Antiviral therapy. Varicella zoster virus infections, herpes labialis, mucocutaneous herpes and cytomegalovirus infections. Lancet 1984;2:677-698.
- 145.- Duschett P, Schwartz T, Soyer P. Treatment of herpes zoster: alfa interferon recombinant against acyclovir. Int J Dermatol 1988;27:193-197.
- 146.- La Roche DD, Salgado J, Salzman H. Uso de interferon alfa en herpes zoster. Interferon y biotec 1988;5:47-52.
- 147.- Miller AE. Selective decline in cellular immune response to varicella zoster virus in the elderly. Neurology 1980;30:582-587.
- 148.- Kirckpatrick CH. Delayed hypersensitivity. In Samter M, Telmaga DW, Frank MM, et al. Immunological diseases. Toronto. Little and Brown. 1988. 4th edition. P. 269-270.
- 149.- Steele RW et al. Transfer factor and cellular reactivity to varicella antigen in childhood leukemia. Cell Immunol 1980;50:282-289.
- 150.- Steele RW, Meyers MG. Transfer factor for the prevention of varicella zoster virus infections in childhood leukemia. N Engl J Med 1980;303:355-359.
- 151.- Weller TH. Varicella and herpes zoster. Part II. N Engl J Med 1983;309:1434-1439.
- 152.- Padierna O, Uriarte R, Partida H et al. Inducción de la regeneración del receptor para eritrocitos de carnero en linfocitos tripinizados con factor de transferencia o sus fracciones. II seminario

- 153.- Burger D.A structural model for the active fraction of transfer factor. in Khan A. Immune regulators in transfer factor. New York. Ed. Academy Press. 1979.p377-378.
- 154.- Lawrence HS, Borkowsky W. A new basis for the immunoregulatory activities of transfer factor. An arcane dialect in the language of cells. Immunol 1983;82:102-116.
- 155.- Padierna OJ, Factor de transferencia. Mexico. Esc. Nal. de Ciencias Biológicas. 1989. Pag 19-21.
- 156.- Rocklin RE, Chilgreen RA, Hung R et al. Transfer of cellular hypersensitivity in chronic mucocutaneous candidiasis monitored in vivo and in vitro. Cell Immunol 1970;1:290-299.
- 157.- Vladimarsson H, Woods CBS, Hobbs JR et al. Immunological features in a case of chronic granulomatous candidiasis and its treatment with transfer factor. Clin Exp Immunol 1972;11:151-163.
- 158.- Schulkind WL, Adler WII, Altemeier W et al. Transfer factor in the treatment of chronic mucocutaneous candidiasis. Cell Immunol 1972;3:606-615.
- 159.- Fudenberg HH, Levin AS, Splitter LE et al. The therapeutic uses of transfer factor. Hosp Practice 1974;9:95-104.
- 160.- Littman BH, Rocklin RE, Parkman R et al. Transfer factor therapy of chronic mucocutaneous candidiasis. Requirement for donor reactivity to candida antigen. Clin Immunol Immunopathol 1970;9:97-110.
- 161.- Ballow M. Combination immunotherapy in chronic mucocutaneous candidiasis. Synergism between transfer factor and fetal thymic tissue. Clin Immunol Immunopathol 1977;8:504-512.
- 162.- Wolff RE, Fudenberg III, Gillian N. Transfer factor therapy in a case of pemphigus vegetans associated with chronic mucocutaneous candidiasis. Clin Immunol Immunopathol 1978;10:292-297.
- 163.- Graybill JR, Silva J, Alford III et al. Immunologic and clinical improvement of progressive coccidioidomycosis following administration of transfer factor. Cell Immunol 1972;8:120-135.
- 164.- Steele RW, Sieger BE, Monitt TR, Therapy of disseminated coccidioidomycosis with transfer factor from a related donor. Am J Med 1976;61:283-286.

- 165.- Velasco O, Estrada-Parra S, Garcia E et al. El factor de transferencia como único recurso terapeutico en un caso de coccidioidomicosis cronica anérgica. Rev Latinoam Microbiol 1974;16:137-141.
- 166.- Suchil VP. Tratamiento de coccidioidomicosis diseminada con factor de transferencia e itraconazol. Comunicación personal.
- 167.- Rubinstein A, Melamed J, Rodescu D. Transfer factor treatment in a patient with progressive tuberculosis. Clin Immunol Immunopathol. 1976;8:39-50.
- 168.- Estrada-Parra S, Velasco O, Padierna J et al. Inmunoterapia de la tuberculosis pulmonar avanzada con factor de transferencia específico. Salud Publica Mex 1983;25:589-600.
- 169.- Zielinski CC, Savioni E, Ciotti M et al. Dialyzable leukocyte extract (transfer factor) in the treatment of superinfecting fistulating tuberculosis of the bone. Cell Immunol 1984;84:200-205.
- 170.- Sharma MK, Foroozanfar NA et al. Progressive BCG infection in an immunodeficient child treated with transfer factor. Clin Immunol Immunopathol 1977;10:369-380.
- 171.- Farber R, Lattar DL, Neugerman IN et al. A placebo controlled clinical trial of transfer factor in lepromatous leprosy. Clin Exp Immunol 1978;35:45-52.
- 172.- Silva C, Oliveira A, Andrade LMC. Attempts to convert lepromatous into tuberculoid type leprosy with blood lymphocyte extracts from sensitized donors. Clin Exp Immunol 1973;15:87-92.
- 173.- Borkowsky EL, Klesius PH, Haynes TB. Treatment of cryptosporidiosis with oral bovine transfer factor. Clin Immunol Immunopathol 1987;44:329-334.
- 174.- Carey JT, Lederman MM, Toasi Z et al. Augmentation of skin test reactivity and lymphocyte blastogenesis in patients with AIDS treated with transfer factor. JAMA 1987;257:651-655.
- 175.- Bukowski RM, Deohar S, Hewlett JS et al. A randomized controlled trial of transfer factor in stage II malignant melanoma. Cancer 1983;51:269-272.
- 176.- Spitter LE, Wong P, Sagebiel R. Combined immunotherapy of malignant melanoma. An unusual survival following cerebral metastasis Arch Dermatol 1978;114:1501-1504.

- 177.- Estrada-Parra S, Jimenez G, Padrierna J. Combined immunotherapy of malignant melanoma with BCG and specific transfer factor. Ten years followup. V Congreso mundial de dermatología tropical. 1984. México.
- 178.- Strannegard LL, Hausen LA, Lindhalm L. Transfer factor in severe atopic diseases. Lancet 1975;11:702-709.
- 180.- Cabezas R y cols. Efecto terapeutico e inmunorregulador del factor de transferencia en el asma bronquial extrínseco. Interferon y biotecnología 1988;5:87-92.
- 181.- Fudenberg HL. Clinical responses to transfer factor therapy. An update. Clin Immunol, 1984;5:109-113.
- 182.- Mayer V, Necas S, Zachar V. Semipurified human leukocyte ultrafiltrate as a biological response modifier in patients with herpes zoster. VI world congress on transfer factor. Beijing, China. 1987 pag 93.
- 183.- Cabezas-Quiroga R, Estrada-Parra S, Padrierna OL et al. Effects of dialyzable leukocyte extract in patients with herpes zoster. VI World Congress on transfer factor. Beijing. China. 1987. P68.
- 184.- Padrierna OL, Estrada-Parra S, Godinez S. El factor de transferencia en pacientes con herpes zoster. Infectología 1985;11:293-298.
- 185.- Lewith GT, Fields J et al. Acupuncture compared with placebo in postherpetic pain. Pain 1983;17:361-68.
- 186.- Levitz SM, Tan OT. Factitious dermatitis masquerading as recurrent herpes zoster. Am J Med 1988;84:781-783.
- 187.- Ortiz Y, Grier M. Herpes zoster. Tratamiento con emetina. Dermatología Rev Mex. 1977;26:203-227.
- 188.- Loeser JD. Herpes zoster and postherpetic neuralgia. Pain 1986;25:149-164.
- 189.- Molina CG. Herpes zoster. Correlación clínico-serológica. Tesis de postgrado. Centro Dermatológico Pascua. 1989.
- 190.- Bowden RA, Siegel MS, Steele RW et al. Immunologic and clinical response to varicella-zoster virus-specific transfer factor following marrow transplantation. J Infect Dis 1985;152:1324-1327.

- 191.- Epstein E. Enfermedades comunes de la piel. Mexico D.F. Editorial Cientifica S.A. de C.V. 1985. p 45-46.
- 192.- Lofsen JD, Engleman EG. Role of CD4 lymphocytes in normal immunity and in HIV infections. Immunological Reviews 1989;109:93-117.
- 193.- Weber JN, Weiss RA. HIV infection: The cellular picture. Scientific American 1988;10:81-87.