

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE ODONTOLOGIA



HERPES SEMIOLOGIA Y
TRATAMIENTO

T E S I S

Que para obtener el Título de
CIRUJANO DENTISTA
P r e s e n t a

BLANCA ESTELA JIMENEZ QUIROZ



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis 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

- I VIRUS
- I.A Clasificación de los Virus
- II HERPES VIRUS SIMPLES
- II.A Clasificación de las enfermedades Herpéticas
- II.B Herpes Primario
- II.B.1 Características Histológicas del Herpes Virus Primario
- II.B.2 Herpes Secundario o Recurrente
- II.B.2.1 Etiología
- II.B.2.2 Manifestaciones Clínicas
- II.B.2.3 Diagnóstico Diferencial
- II.B.2.4 Características Histológicas
- III MODO DE TRANSMISION DE LOS HERPES VIRUS EN GENERAL
- III.A Diseminación y Supervivencia de Virus de Herpes Simples provenientes de la Fiebre Ampular
- III.B Distribución de lactancia de infecciones por Herpes Virus Simples en Ganglio Trigémico Humano.
- IV INMUNIDAD
- IV.A Mecanismos de Inmunidad en las enfermedades viral
- IV.B Tolerancia Inmunitaria
- V PROCEDIMIENTO PARA DETECTAR ANTIGENOS DE VIRUS HERPES SIMPLES
- V.A Anticuerpos Monoclonales para Virus de Herpes Simples: Uso en la tipificación antigénica y diagnóstico rápido
- VI TRATAMIENTO: UN METODO NUEVO PARA DETERMINA LA SENSIBILIDAD DEL VIRUS HERPES SIMPLES A COMPUESTOS ANTIVIRALES.
- VI.A Aumento de Supervivencia irradiado con luz ultravioleta a Virus de Herpes Simples en células expuestas a agentes antivirales

- VII ACYCLOVIR EN EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES POR HERPES VIRUS
- VII.A Hipoclorito de NA en el tratamiento de infecciones por virus de Herpes Simples
- VIII DIVERSOS TRATAMIENTOS
- BIBLIOGRAFIAS

INTRODUCCION

El objetivo de esta tesis, es el estudio de las enfermedades orales causadas por virus de herpes simples, procedimientos para identificación y diagnóstico del virus y algunos tratamientos recientemente inducidos.

Este agente infeccioso puede permanecer latente en el organismo durante largos períodos de tiempo y volver a activarse a intervalos. De un 70% a 90% de la población mexicana se encuentra infectada de este virus, siendo de alto riesgo para el Cirujano Dentista, de contraer infecciones herpéticas primarias a causa de una elevada exposición de los virus cuando se trata a un paciente con lesiones activas, pues se ha demostrado, - que las infecciones por herpes simples de manos y dedos, es un riesgo ocupacional para el Dentista.

El Herpes Simple, es una enfermedad infecciosa aguda, probablemente la enfermedad más común que afecta al hombre; con excepción de las infecciones virales respiratorias. Los tejidos que con preferencia ataca el - virus, (denominado recientemente Herpes Virus Hominis), se derivan del - ectodermo y son piel, mucosa, ojos y sistema Nervioso Central. Este virus, con frecuencia es llamado "Virus Dermotrópico", debido a la propensión debidamente necesaria de residir en células de origen ectodérmico - principalmente la Dermis. Pero también puede provocar ceguera o daño cerebral irreparable. En estudios recientes se supo que el virus tiene relación también con el Cáncer de Cérvix, pruebas epidemiológicas mostraron que las mujeres que sufren infección cervical provocada por el Herpes, tiene una propensión mayor a contraer Cáncer de Cérvix.

La falta de Higiene personal y la mala nutrición, son favorecedores de esta afección, mientras que el hacinamiento de la población facilita su diseminación.

I: VIRUS

Los virus, son estructuras biológicas, submicroscópicas que se reproducen únicamente dentro de células vivas específicas, penetrando en esas células huéspedes desde el exterior. Los virus, no sólo afectan plantas y animales, también al hombre, incluso a insectos y bacterias. El tamaño de los virus se puede medir por diversas técnicas y van desde 10 milimicrones o más a menos de 300 milimicras. Su estructura está dada por un núcleo central, constituido por DNA (Acido desoxirribonucléico) o por RNA (Acido ribonucléico). El ácido nucleico virósico, lleva en sí el Código genético del virus, y una envoltura protéica llamada Cápside, la cual está formada de subunidades llamadas capsómeros. Esta una vez perforada, permite el ingreso del DNA o RNA, que luego recostituye su membrana protéica, así las unidades virales se multiplican, destruyendo casi siempre las células en donde se han reproducido.

La facultad de lesionar o modificar las células parece depender en realidad de la capacidad de modificar la actividad metabólica y reproductora de la célula huésped. Cuando la célula estalla, se dice que son virus Citocidad. Pero existen otros virus que escapan constantemente, durante la reacción proliferante sin que muera la célula. Se ha sugerido, que las células infectadas por virus, producen el ácido nucleico adecuado dentro de la célula, para dar el sustento al virus.

Su visualización, debe ser efectuada mediante el microscopio electrónico, pues su tamaño se encuentra por debajo del poder de resolución del microscopio óptico.

Las enfermedades virósicas, difieren de otras enfermedades, causadas por diversos agentes, por el nivel de inmunidad conferida. La mayor parte van seguidas de inmunidad duradera, si no permanente. Las excepciones a esta regla son: el resfriado común y el Herpes simple que pueden recurrir frecuentemente en el mismo sujeto.

I: A.- CLASIFICACION DE LOS VIRUS

Resulta difícil clasificar a los virus, debido al tamaño y sus sistemas metabólicos aún no muy comprendidos. Como se dijo anteriormente, los virus están compuestos por nucleoproteínas, y de acuerdo al ácido nucleí-

co que poseen, Jawetz y sus colaboradores propusieron una clasificación reciente, basada sobre las propiedades biológicas, químicas y físicas - de los virus y los separaron por grupos basados también en el tamaño, - forma y subestructura de la partícula viral.

1) Grupo Poxvirus:

Son virus que poseen DNA, relativamente grandes con diámetros de - 230 a 300 milimicras, atacan principalmente animales; en cuanto al hombre, los virus de a) Viruela; b) Molusco Contagioso, pertenecen a este grupo.

2) Grupo Herpes Virus:

Son virus que poseen DNA, afectan principalmente piel y mucosas. Las enfermedades causadas por este grupo de Virus, son con frecuencia recurrentes causando la excepción a la regla de inmunidad de las enfermedades virales. a) Herpes Simple b) Varicela/Herpes Zóster c) Enferme--dad de inclusión citomegálica.

3) Grupo Adenovirus:

Este grupo de virus poseen DNA, e incluyen un grupo numeroso de a--gentes que causan enfermedades poco netas en el ser humano, entre ellas inflamaciones del tejido linfoide y mucosas de vías respiratorias altas. El diámetro de estos es del orden de 80 micras. Las enfermedades que pertenenen a este grupo:

a) Fiebre faringoconjutival b) Queratoconjuntivitis Epidémica

4) Grupo Papovavirus:

Son virus oncógenos pequeños, que poseen DNA cuyo diámetro es del - orden de 50 micras. A este grupo, pertenece el virus Vacuolante simiano (SV40) del mono, que puede producir proliferación intensa en células, en cultivos de tejidos, y también tiene la facultad de causar tumores en a--nimales de experimentación. Enfermedades incluidas en este grupo:

a) Verruga Humana b) Virus tumorígenos en animales.

5) Grupo Picornavirus:

Estos, son virus pequeños que poseen RNA, cuyo diámetro está entre 18 y 30 micras. Este grupo tiene dos subdivisiones principales;

5)' Enterovirus:

Que incluyen virus de: a) Poliomielitis b) Enfermedades por Coxas

kie.

5)'' Rinovirus:

Que incluyen enfermedades respiratorias altas vagas.

6) Grupo Mixovirus:

Poseen principalmente RNA, e incluyen muy diversos agentes, cuyo diámetro está entre 80 y 250 micras. Este grupo incluye las enfermedades:

a) Influenza b) Sarampión c) Parotiditis

7) Grupo Rabdovirus:

Este grupo posee RNA, son virus principales del sistema nervioso. A este grupo corresponde:

a) Rabia

8) Grupo Arbovirus:

Aquéllos en los cuales se ha precisado netamente el ácido nucléico, poseen RNA. Este grupo comprende agentes patógenos para los animales. Los virus de este grupo tienen 40 micras de diámetro aproximadamente. En este grupo se incluyen:

a) Encefalitis b) Fiebre Amarilla

9) Grupo Reovirus:

Poseen RNA y diámetro aproximado de 75 micras; algunos tal vez causen enteritis o enfermedad poco precisa de vías respiratorias altas, los virus de este grupo, no producen enfermedad importante.

10) Grupo Leucovirus:

Poseen principalmente RNA

11) Grupo Togavirus:

Tienen principalmente RNA. En este grupo incluye una enfermedad que afecta principalmente la piel y mucosa.

a) Rubéola

12) Grupo Coronavirus:

Poseen RNA, e incluye infecciones de Vías respiratorias Superiores.

13) Grupo Tacaribe-LMC:

Este grupo tiene principalmente RNA, las enfermedades que incluye - son:

- a) Fiebre hemorrágica sudamericana b) Coriomeningitis linfocítica

II.- HERPES VIRUS SIMPLES

El virus del Herpes Simple o Herpes Virus Hominis, es el agente más común de las infecciones virósicas, producidas en el hombre, este virus mide aproximadamente de 100 a 150 micras de diámetro y pertenece al grupo conformado también por el virus del Herpes Zóster y el de las enfermedades de inclusión citomegálica. Gruter, fue uno de los primeros en presentar pruebas de que esta enfermedad era producida por un agente infeccioso y que el líquido de las vesículas de pacientes con Herpes Simple, podía producir queratitis y opacidad al ser inoculado en la córnea escarificada del Conejo. Andrewes y Carmichael, encontraron en 1930, anticuerpos neutralizantes, contra el virus del Herpes simple, en la sangre circulante de la mayoría de los adultos, pero en esas personas, era frecuente la recidiva de las lesiones herpéticas.

El Virus del Herpes simple se caracteriza por presentar cuerpos de inclusión intranuclear en las células afectadas. En la membrana corioalantoidea infectada, el virus, aparece primero, como una partícula mucho menor de 30 a 40 nm. de diámetro, dentro del núcleo aumenta de volumen al parecer en parte por adquisición de una membrana, escapa al citoplasma y adquiere una segunda membrana, finalmente emerge en forma de partículas maduras.

Los medios de cultivo deben ser realizados en tejidos vivos, utilizando preferentemente la inoculación de la membrana corioalantoidea de embrión de pollo de 12 días de edad, en córnea de conejo o en el cerebro de ratón. El virus no da inmunidad absoluta, por eso recurre fácilmente, se calcula que entre un 70% a un 90% de la población, alberga este virus en estado latente. Así descansa en el sistema nervioso hasta que es reactivado. El mecanismo de reactivación es escasamente entendible, pero ciertos factores tuvieron que asociarse con el despertar de los virus inactivos. por ejemplo: Trauma emocional de ansiedad, fiebre, fatiga, infecciones, exposición prolongada a la luz solar, así como la falta de higiene y la mala nutrición también favorecerán su aparición.

II. A.- CLASIFICACION DE LAS ENFERMEDADES HERPETICAS

Existen generalmente 5 tipos de Herpes Virus que pueden ocasionar infecciones en humanos y son: A) Herpes Virus Simple tipo 1 (HSV-1), que causa infecciones orales y a la vez se subdivide en: Herpes Primario y Herpes Recurrente; B) Herpes Virus simple tipo 2 (HSV-2), que causa infecciones genitales; C) Varicela Zóster; D) Citomegalovirus, común en Estados Unidos, en hombres homosexuales y en pacientes con inmunosupresores; E) Virus Epstein Barr (EBV), asociados con infección, mononucleosis y linfoma Burkitts.

II. B.- HERPES PRIMARIO

La infección primaria, representa el ataque inicial por los virus y es generalmente más severa que el segundo ataque. Este casi siempre va acompañada de fiebre, linfadenopatías y dolor. Una inmensa mayoría de las personas se contamina durante los primeros años de vida con este virus. La transmisión, se realiza en forma directa por contacto personal (saliva), por las heces o indirecta a través de vehículos (utensilios contaminados con saliva infectada). Las personas afectadas por herpes simple labial, y los niños desde los seis meses, que son portadores del virus en boca y faringe, son las más importantes fuentes de infección. Después de los 15 a 20 años, es frecuente que las personas sanas sean portadoras del virus en su mucosa bucal. Del 75 al 80% de las personas, son contaminadas, como se dijo anteriormente, especialmente en los primeros años de vida y tendrán anticuerpos para este tipo de virus, como consecuencia de esa infección, sin embargo, muy pocos presentan síntomas de primoinfección, transcurriendo éstas sin manifestaciones. Después del ataque inicial, se desarrolla la inmunidad, y los anticuerpos neutralizadores, de suero de virus herpético pueden ser vistos.

No obstante como una de las características de estos virus es la latencia, seguirá en la mayoría de los casos en la forma clínica de Herpes Secundario labial.

La primoinfección herpética (PIH) conocida también como "Gingivoesomatitis herpética", denominación que recuerda el casi constante compromiso gingival, de gran valor diagnóstico, tiene su mayor frecuencia -

en los niños, en la primera infancia (9 meses a 3 años) y en edad preescolar y escolar (4 a 12 años). Sin embargo, se han observado muchos casos, - en adolescente y adultos jóvenes y excepcionalmente en personas mayores.

Luego de un período de incubación de 4 días a 1 semana, la enfermedad inicia un ataque agudo, con manifestaciones locales y generales.

El comienzo es brusco, con fiebre y malestar y dolor en la garganta (comienzo típico de la enfermedad infecciosa aguda febril). De una manera rápida, el dolor se extiende a la mucosa bucal, haciendo difícil la alimentación.

En este momento y ya cuando la fiebre declina, el exámen de la mucosa bucal, fauces y semimucosa de los labios, permite observar una estomatitis erosiva muy característica.

Si las lesiones se extienden hacia la piel de los labios, será evidente el elemento primario: La Vesícula. En la mucosa bucal, en cambio, - se hallarán las lesiones elementales erosivas secundarias a la rápida ruptura de las vesículas. Estas lesiones erosivas se distribuyen por el istmo de las fauces (angina herpética) siendo las responsables del dolor de garganta inicial de la enfermedad; en la mucosa yugal, en los labios y en la - lengua.

Pueden corresponder a una vesícula aislada, pero generalmente resultan de la coalescencia de varias vesículas, apareciendo entonces como erosión de bordes irregulares policíclicos, cubiertas por una pseudomembrana - amarillenta. En la semimucosa de los labios las erosiones se cubren de costras. La lengua está edematosa, a veces con indentación y cubierta por una gruesa capa de saburra. Hay intenso dolor que dificulta o impide la alimentación, halitosis y sialorrea. A las manifestaciones generales y locales - se agrega la presencia de adenopatías cervicales dolorosas que acompañan - el curso de la enfermedad. Este proceso tiende a cerrar su ciclo en 8 a 12 días, comenzando con una declinación rápida con reducción, epitelización y desaparición de las lesiones y el dolor; normalización gingival sin secuelas y recuperación inmediata al normalizarse totalmente la alimentación. - Este ciclo normal puede verse alterado, por las complicaciones. Estas son generalmente el resultado de la infección bacteriana sobreagregada que mag

nigica la sintomatología y prolonga la evolución de la enfermedad.

Esta infección es clínicamente aparente y sintomática, se caracteriza por fiebre elevada (39° a 40.5°) faringodinia, fatiga y malestar, sialorrea palidez, náuseas, disfagia y adenopatía regional marcada y dolorosa, generalmente bilateral. A veces la tumefacción de los ganglios cervicales y submaxilares puede no ser aparente, pero la palpación de esas regiones, produce dolor intenso. Estos síntomas persisten durante 1 a 2 días y preceden a la aparición de las lesiones bucales.

La manifestación de las erupciones vesiculares va precedida de parestesias y marcada sensación de ardor, haciéndose evidente a los tres o cuatro días del comienzo de la fiebre. Después de la aparición de las vesículas bucales, suele disminuir la fiebre (37.8° a 38.3°). Las diferentes vesículas están diseminadas por toda la boca y orofaringe.

Aunque no existe ninguna porción del epitelio bucal que sea resistente, en cuanto a orden de frecuencia, están afectados, los labios, lengua, mucosa de las mejillas, paladar duro y blando, suelo de la boca y encías. Las vesículas pueden resistir 24 a 36 horas a la maceración. Una vez colapsadas, los pequeños cráteres ovalados y poco profundos se ulceran. La base de estas úlceras está cubierta blancogrisácea o amarilla. Los márgenes de las lesiones necrosadas sobresalen y están acentuadas por marcados halos inflamatorios de reborde rojo vivo. Las úlceras que están en contacto entre sí pueden fundirse o soldarse en forma de grandes úlceras de bordes curvilíneos, fragmentados e inflamados. Mientras que las diferentes úlceras pueden variar de tamaño entre 2 y 6 mm, las lesiones que se han unido pueden alcanzar más de un centímetro. En los casos graves, las escoriaciones de los labios pueden hacerse hemorrágicas y quedar recubiertas de un exudado serosanguinolento de aspecto fibrinoso, de manera que puede resultar muy dolorosa y difícil la separación de los labios durante la masticación.

En los casos no complicados, los puntos ulcerados empiezan a formar costras del octavo al noveno día, en el momento que se producen anticuerpos neutralizantes en el suero. Estas lesiones costrosas se llenan progresivamente de una nueva cubierta epitelial a partir de los bordes periféricos. Del décimo cuarto al décimoquinto día la curación es completa, gene--

ralmente sin cicatriz.

II. B 1.-CARACTERISTICAS HISTOLOGICAS DEL HERPES VIRUS PRIMARIO

El virus Herpes posee un efecto citopático importante y perfectamente detectable por medio de la coloración de Papanicolau y se puede observar bien con microscopía óptica. Con esta técnica de coloración para los extendidos hechos con el contenido de las vesículas recientes o con el encluido que cubre las erosiones, se obtienen citogramas óptimos para informarnos si estamos en presencia de lesiones a virus herpéticos.

Se observan en el cuadro citológico células redondas con escaso citoplasma eosinófilo, conteniendo un núcleo hipertrófico e hipocromático con la cromatina, formando un sutil entretejido y con tendencia a acumularse en la periferia del núcleo, a veces en forma de finos granos dispuestos como las cuentas de un rosario. No se observan nucleolos. Son las llama--das células en balón. En ocasiones éstas células emiten una prolongación citoplasmática corta, curva y afilada en su extremo. Células gigantes eosinófilas, de forma irregulares, multinucleadas. Los núcleos se disponen con frecuencia en forma de pilas o también superpuestos. Pueden observarse -- también células en fibras muy largas y binucleadas. Inclusiones intranu--cleares eosinófilas o cianófilas. Se las puede examinar en las células redondas o núcleos de las multinucleadas.

La biopsia, indicada en limitadas circunstancias, permite localizar -- las inclusiones intranucleares que identifican al agente etiológico (cuerpos de Lipschutz) y observar los fenómenos citológicos de degeneración -- globosa balonzante y reticular. Existen estructuras ovoideas, eosinófi--las intranucleares que tienden a desplazar el nucleolo que puede desaparecer y a la cromatina, provocando un halo en la periferia de las inclusiones. El tejido conectivo se halla infiltrado con predominio de polimorfo--nucleares. Posteriormente las células (especialmente las espinosas) se separan entre sí, conformando pequeñas cavidades intraepiteliales (vesícu--las). El Herpes virus es un virus envuelto, con doble envoltura, suponién--dose que posee 3 cápsides protéicas y 2 envolturas lipoprotéicas. Se ca--racteriza por la distancia de cápside a envoltura externa.

En la primoinfección herpética, puede encontrarse en la faringe du--rante aproximadamente tres semanas. También se lo hallará en las lesiones,

en la saliva y en las heces. La presencia del virus en la cavidad bucal no es decisiva, pues se encuentra en los portadores sanos.

II.B.2.- HERPES SECUNDARIO O RECURRENTE

Es la forma más frecuente de la afección provocada por el Herpes Virus, afecta entre un 30 a 50% de la población adulta, con predominio del sexo femenino. Las infecciones herpéticas secundarias se presentan en las personas que han sufrido la enfermedad herpética primaria, como puede demostrarse por la existencia en su suero de anticuerpos específicos fijadores del complemento y neutralizante para el herpes simple. Después del restablecimiento de una infección herpética primaria, se establece en el huésped humano una inmunidad para toda la vida, frente a la infección primaria. Sin embargo, persiste una susceptibilidad ulterior para toda la vida respecto a las formas localizadas recidivantes de la afección herética a pesar de la presencia de anticuerpos circulantes para el virus del herpes simple. La presencia de anticuerpos parece ser más frecuente en poblaciones de menor nivel socioeconómico y cultural, en un estudio de más de 90 personas de este nivel, se comprobó que tenían un elevado título de anticuerpos del virus herpético en tanto que menos del 50 por 100 de graduados universitarios tenían un nivel elevado muy similar. Pese a la existencia de anticuerpos, el virus permanece en el organismo en estado de latencia, mediante el pasaje de célula a célula. El lugar de latencia para el herpes virus es el Ganglio Trigémico o de Gasser. A partir de allí se reactiva el virus en forma esporádica o periódica determinando la aparición de manifestaciones clínicas del herpes simple recurrente. A consecuencia de ello no es de creer que las erupciones herpéticas recidivantes sean debidas a una reinfección por un nuevo herpesvirus exógeno, sino que se producen por diferentes condiciones provocadoras que alteran temporalmente la fisiología metabólica de los tejidos del huésped. Esto, a su vez, parece excitar la reanimación del herpesvirus latente que estaba en depósito, llevándolo a un estado localmente activo con propiedades infecciosas vesiculares.

II.B.2.1- ETIOLOGIA

Los factores excitantes más frecuentes que parecen provocar la recrudescencia de vesiculaciones herpéticas localizadas, se cree que están re-

lacionadas especialmente con alergias (alimentos y medicamentos), menstruación, embarazo, traumatismos cutáneos, trastornos gastrointestinales, deficiencias nutritivas, desequilibrios emocionales, ansiedad, tensión, fatiga, intervención a la luz directa del sol, intervenciones quirúrgicas que afecten a la segunda y tercera rama del quinto nervio craneal (trigémico), enfermedades debilitantes (leucemia, neoplasias), exsacerbaciones febriles (resfriados, gripe, neumonía y paludismo) y fiebre artificial (piretoterapia). También se ha pensado que pueden inducir un descenso de síntesis de Gammaglobulina, y así permitir el incremento de la síntesis viral latente y la aparición de las lesiones. El virus, una vez introducido en el cuerpo, reside en estado latente dentro de las células epiteliales, de manera que las lesiones recurrentes representan una activación de virus residuales, - como se dijo anteriormente y no una reinfección. Aunque no resulten tan incapacitantes como las infecciones primarias, los brotes locales de lesiones herpéticas recidivantes no tienen nada de inofensivos. Las vesículas - están repletas de herpesvirus que pueden transmitir una afección herpética primaria grave a un huésped no inmune.

II.B.2.2.- MANIFESTACIONES CLINICAS

Las personas especialmente predisuestas a estos ataques periódicos - de erupciones herpéticas secundarias, pronto se dan cuenta de una sensación pruriginosa o de ardor 1 a 2 días antes de la aparición de una lesión herpética recidivante aislada o de conglomerados de vesículas distendidas. La infección recurrente se produce en labios (Herpeslabial recurrente) o en la boca. En cualquiera de las localizaciones, las lesiones también van precedidas de tirantes, hinchazón o leve sensibilidad en el lugar donde se han de formar las vesículas. Estas manifestaciones subjetivas, son más ostensibles para quienes lo padecen periódicamente y ya poseen experiencia - de sus características. La lesión elemental es la Vesícula, que en piel y semimucosa del labio, suele durar lo suficiente para ser observada. Se localizan en cualquier sector de la piel del labio, generalmente próximo al límite con la semimucosa o cabalgando sobre ambas. Estas vesículas son pequeñas (de 1 mm. de diámetro o menores). La configuración de las lesiones es diagnóstica: agrupadas en ramillete y pueden coalescer para formar lesiones mayores. Estas lesiones grises o amarillas se rompen rápido y dejan una úlcera pequeña y roja, a veces con un halo eritomatoso leve. En los la

bios, estas vesículas rotas se cubren de una costra parduzca. El grado de dolor es variable.

Además de la piel y semimucosa del labio, pueden encontrarse y observarse lesiones del herpes recurrente en la mucosa bucal. Estas lesiones, tienen un aspecto similar a las lesiones erosivas, irregulares, policíclicas de la infección herpética primaria. Proviene del agrupamiento de vesículas que se rompen rápidamente y son por lo tanto dolorosas en sus estadios iniciales. Sin embargo, raramente ocupan más de un pequeño sector de la mucosa: paladar, gíngiva, mucosa vestibular y más excepcionalmente mucosa yugal. No van precedidas de fiebre y el cuadro es mucho menos llamativo y molesto que en la Primo infección Herpética.

II. B. 2.3.- DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial debe establecerse con lesiones erosivas: - aftas, zóster, chancros de primoinfección sifilítica), sin embargo, la ca racterística morfológica y configuración de las lesiones del herpes. Las alteraciones citológicas, resultantes de la acción citopatogénica del virus por una parte y por la otra los síntomas que caracterizan aquellos -- procesos y los medios de diagnóstico disponibles, aseguran contra posi- - bles errores.

No es infrecuente que las lesiones erosivas, del herpes labial, se - compliquen con una infección bacteriana sobreagregada. Se produce así una piodermatitis, generalmente de origen estreptocócico. El herpes se ha impe tiginizado y podrán verse lesiones costrosas de extensión variable según el caso de coloración amarillenta, parecidas a la miel (melicéricas). En estas circunstancias puede confundirse con una piodermatitis primitiva.

La obtención del herpes virus del interior de las vesículas, la demos tración de cuerpos de inclusión eosinófilos intranucleares en el fragmen- to de la biopsia y la presencia de un título significativo de anticuerpos neutralizantes en el suero, junto con la típica historia clínica de un - curso recidivante, proporcionan con seguridad criterios diagnósticos para reconocer y describir las ulceraciones herpéticas secundarias, distinguién dolas de otras lesiones no herpéticas.

II B. 2. 4.-CARACTERISTICAS HISTOLOGICAS

Muchos investigadores como Blank y colaboradores comprobaron que el extendido de Papanicolau, obtenido de raspados frescos de la base de una vesícula, es una técnica segura para diagnosticar la infección activa por Herpes Simple, si está descartada la infección por Herpes zóster/varicela, puesto que ningún otro agente produce un efecto citopático similar. La degeneración Balonizante, marginación de cromatina y los típicos cuerpos de Lipschutz, descritos antes, aparecen en los extendidos de estas lesiones, así como las células gigantes multinucleares, características observadas originalmente por Tzanck. Nowakovsky y colaboradores revisaron minuciosamente las manifestaciones de las infecciones virales en células exfoliadas. Los hallazgos histológicos en corte de biopsias de lesiones recurrentes, son idénticos a los descritos en la forma primaria de la enfermedad.

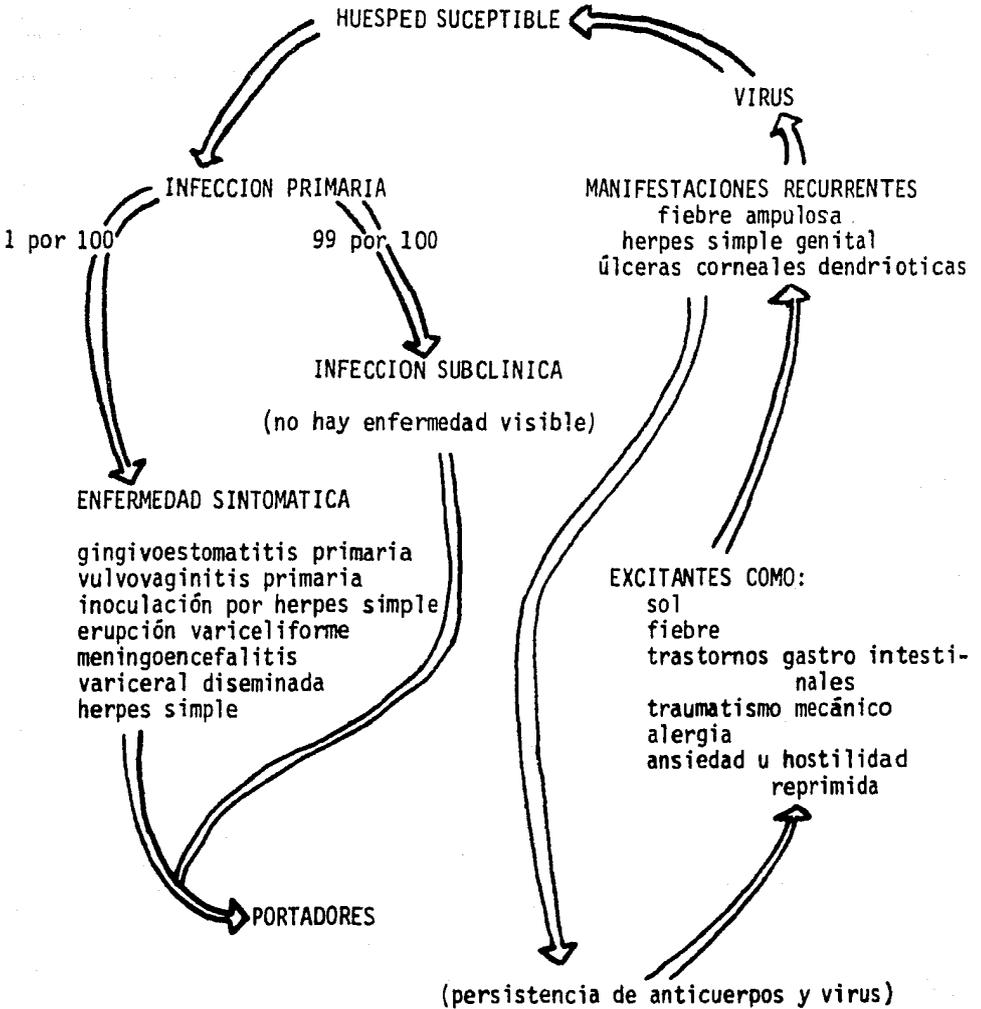
III.- MODO DE TRANSMISION DE LOS HERPES VIRUS EN GENERAL

La infección por Herpes Virus es altamente contagiosa, para las personas susceptibles. Se difunde por contacto directo con lesiones herpéticas o con saliva, heces, orina u otras secreciones orgánicas que contengan ese virus por preceder de personas infectadas. Los besos, la tos y el estornudo parecen ser los modos de transmisión más probables. Aunque el herpes virus es extraordinariamente lábil en el medio externo, no debe descartarse totalmente la posibilidad de la diseminación contagiosa mediante fomes contaminadas, como vasos para la bebida de uso común, utensilios de comida poco limpios y juguetes de uso colectivo. Se ha demostrado la persistencia durante un tiempo determinado del herpes virus en la flora bucal de los posconvalecientes, que puede llegar hasta 3 a 6 semanas después de la desaparición de manifestaciones clínicas. Algunos virólogos creen que la parte más considerable del depósito de esta infecciosidad vírica, radica en un "grupo de portadores" adicional compuesto de niños, en los cuales se ha encontrado el herpes virus viable, a pesar de la falta de manifestaciones clínicas precedentes o concomitantes (tipo de herpes simple clínicamente inapetentes). Otros investigadores, sostienen que los adultos, mediante sus repetidas exacerbaciones (secundarias), son los que constituyen el principal reservorio para la infección de los niños. Estas amplias posibilidades de potencial contagioso, indican algunas de las dificultades que se encuentran para establecer la historia clínica de una fuente de conta--

gio precisa en las afecciones bucales herpéticas primarias. Repasando los numerosos estudios de casos, incluyendo los brotes epidémicos familiares y que se observan en establecimientos, el porcentaje más elevado de contactos primarios indudables, rara vez excede del 50%.

A pesar de numerosas publicaciones acerca de epidemias en establecimientos y familias, la gingivostomatitis herpética aguda, es mucho más -- frecuente en los niños en forma no epidémica o endémica. Sin embargo, ciertas observaciones en situaciones epidémicas poco frecuentes de establecimiento, han proporcionado excelentes orientaciones para evaluar el período probable de incubación de esta enfermedad. Los datos actuales indican un período de incubación de 7 días como promedio.

CICLO DEL HERPES SIMPLE PRIMARIO Y RECURRENTE



(Tomado de H. Blank y G. Rake: Vixaland Rickettsial Diseases of the Skin, Eye and Moccus Membranes of Man, Boston, little Brown and Company, 1955)-

III A.- DISEMINACION Y SUPERVIVENCIA DE VIRUS DE HERPES SIMPLES

PROVENIENTES DE LA FIEBRE AMPULOSA

La infección con virus de herpes simples, es quizá devastadora en el neonato. Este generalmente está en contacto con el virus durante el parto, a través de una infección por el tracto genital. Sin embargo, el 25% aproximadamente de las infecciones neonatales son causadas por virus de herpes simples tipo 1. En vista de que como HSV tipo 1, causa la gran mayoría de herpes labiales, ha habido especulaciones, en algunos casos el virus fue fuertemente transmitido al neonato proveniente de lesiones orales de la madre o de otros adultos. Aunque la transmisión de virus proveniente de lesiones orales a neonatos es difícil de explicar, es comunmente recomendable, la protección de infantes de exposición a adultos con herpes labiales activos.

En un estudio realizado, de virus de herpes simples, fueron presentes frecuentemente en saliva y manos en adultos con herpes labiales. Además -- los virus sobrevivieron por 2 a 4 horas en piel y superficies al medio ambiente. La contaminación de las manos con virus presumiblemente ocurrió -- por contacto directo con lesiones labiales o saliva. Estos encuentros tuvieron implicaciones importantes para la prevención de la infección neonatal. Aunque varios casos reportados son sugestivos a la transmisión de HSV al neonato de un adulto con fiebre ampulosa no fueron detalladamente demostrados. Los encuentros de este estudio sugirieron que los HSV pueden diseminarse por contacto directo con saliva o manos de un adulto con herpes labiales activos o por contacto con una superficie o ropa contaminada horas antes con virus. La transmisión de la infección de adultos por una de esas rutas, en vista de la incidencia de infecciones herpéticas neonatales es -- mucho más baja que la prevalencia de fiebre ampular en adultos. Aunque el riesgo es pequeño, la gravedad de la enfermedad en neonatos requiere tomar las adecuadas precauciones. El aislamiento de los adultos infectados de -- los neonatos, quizá sea la más efectiva medida.

Sin embargo, los hospitales quizá estén poco dispuestos a cumplir esta política, especialmente cuando la separación del recién nacido de la madre es complicado.

La Academia Americana de Pediatría, recomienda para esas lesiones orales lavado cuidadoso de manos y cubrirlas, observado con adultos con fi
bre ampular quienes son contagiosos para los neonatos.

El uso de la mascarilla podrá disuadir el contacto con la lesión, o con la saliva contaminada. En adición este estudio sugiere esa atención -- que evitará la posible contaminación de superficies expuestas al medio ambiente y de ropa. La ropa será cambiada y las superficies contaminadas serán limpiadas con alcohol o soluciones de cloruro de Benzalkonio , en orden para remover el virus.

El virus de Herpes simple es altamente contagioso, por lo que se debe tener en cuenta esto; para la prevención de la infección neonatal, debido a la gravedad de la enfermedad en esta etapa de la vida. Los virus pueden diseminarse fácilmente y establecerse en cualquier sitio, permaneciendo la
tente hasta que algún factor lo active.

III. B.- DISTRIBUCION DE LATENCIA DE INFECCIONES POR HERPESVIRUS SIMPLES
EN GANGLIO TRIGEMINO HUMANO

De 40 a 80% de ganglios trigéminos humanos están infectados latente-mente con virus de herpes simples (HSV) y un porcentaje similar de la población llega a ser seropositivo a Herpes virus simples. Es pensado que - la infección ocurre principalmente en la niñez, frecuentemente en una forma subclínica y conducir ambos a serconversión y al establecimiento de infección latente en el ganglio trigeminal. El maxilar y las neuronas mandibulares estarían esperando a ser el más probable sitio de infección desde que están esas neuronas que inervan la orofaringe. Se ha estudiado la distribución de infección latente dentro de este largo sensor junto al ganglio explicando y analizando separadamente el oftálmico el maxilar y partes del mandibular de ganglio trigeminal removido en rutina en los exámenes después de la muerte. Las separaciones fueron analizadas por análisis de restricción de enzimas de DNA.

Distribución de infección latente en ganglio trigémino de
6 cadáveres.

caso	Horas después de la muerte	Primeros virus aislados en el día	<u>Latencia de infección en ganglio</u>		
			Oftálmico	Maxilar	Mandibular
1	24	5	- 1 -	- 1 +	- 1 -
2	29	5	- 1 -	- 1 +	- 1 -
3	17	14	- 1 -	+ 1 -	+ 1 +
4	11	12	- 1 -	+ 1 -	- 1 -
5	10	7	- 1 -	- 1 -	+ 1 +
6	18	6	- 1 -	+ 1 -	- 1 -

(La edad y la causa de muerte de éstos fueron: 1) 96 años, masculino; carcinoma de colon; 2) 81 años, femenino; perforación de úlcera péptica; 3) 30 años, masculino, envenenamiento por monóxido de carbono 4) 22 años, femenino, múltiples heridas por accidente de tránsito 5) 68 años, masculino; infarto al miocardio 6) 61 años, femenino; infarto al miocardio. Método A en casos 1 y 2; método B en casos 2, 3, 4, 5 y 6.

Los ojos de los cadáveres fueron macroscópicamente normales. Después el cráneo y el cerebro fueron removidos, la duramadre cubriendo a la vez el ganglio, fueron disecados aparte. Separadamente los instrumentos estériles, para dividir la forma semilunar del ganglio, hacia dentro en tres partes iguales, relacionando a el oftálmico, maxilar y nervios mandibulares. En el comienzo del estudio (método A) especímenes fueron encubados por 5 días en 2 ml. de medio de desarrollo conteniendo 5% de suero fetal de carnero (FCS). Los especímenes después fueron removidos y fundados. - 50 ml. de pruebas de las suspensiones resultadas fueron empleados en Vero células de monoestratos en multiplatos y encubados a 35°C. en 5% de - Bióxido de Carbono por 2 días, antes fijados y manchados por efectos citopáticos. Más tarde los especímenes (método B) fueron analizados por encima de 21 días, en medio de desarrollo conteniendo 20% FCS (que fue cambiado 2-4 días). Las pruebas superflotantes fueron tomadas en 5 días y - por lo menos cada 3 días después de eso y empleadas en Vero Células de - Monoestrato como ya se ha dicho.

El virus fue separado por método A de dos fuera de 9 cadáveres de - que el ganglio ha sido removido 12 29 horas después de la muerte y por - método B de 4 fuera de 8 especímenes y removidos dentro de 10 a 24 horas de muerte. Los sitios de esas seis infecciones del ganglio latentes son dadas en la tabla. En dos infecciones individuales latentes fue demostrado en más que una parte y en un virus individual fue detectado en ambos ganglios. Las separaciones fueron analizadas por enzimas restringidas. - Bat1, Pvu11, Kpn1 and Ecor1 usaron un método basado que fue descrito por Lonsdale. Todas las separaciones fueron HSV tipo 1 un poco tensas, de cada individuo fue distinto; desde esos diferentes sitios en los mismos individuos fueron indistinguibles. Estos hallazgos, son consistentes con - otros estudios que indican que la infección primaria puede resultar en - infección latente con la misma tensión en diferentes sitios. Este estudio muestra por primera vez que dentro del ganglio trigeminal con infección latente con HSV es más común en el maxilar y sólo en partes del mandibular.

Los hallazgos son conforme con la orofaringe, siendo el sitio más común de infección primaria. Es generalmente pensado que el origen del virus causante de Keratitis dendrítica es infección latente de la parte oftálmica del ganglio trigémino. Sin embargo, la prevalencia de Kerati--

tis por Herpes Simplex es solo alrededor de 0- 5%, sería necesario analizar más especímenes que determinen si la infección latente del Nervio Oftálmico ocurre en el absceso de la enfermedad del ojo como se ha sugerido.

IV.- INMUNIDAD

El sistema defensivo específico (sistema Inmunitario), actúa de una manera diferenciada contrariamente al sistema inespecífico de los macrófagos y micrófagos. Sitúa el organismo en condiciones de poder distinguir a largo plazo las sustancias propias de las extrañas y de formar contra estas, sustancias defensivas específicas, los anticuerpos. Los antígenos que han penetrado en el cuerpo (gérmenes patógenos) y los anticuerpos creados en el organismo reaccionan entre sí. Esta reacción antígeno produce un anticuerpo, que le es propio (homólogo antigénico) que durante largo tiempo puede volver a ser formado de nuevo en el organismo. Confiere al cuerpo inmunidad contra el correspondiente antígeno.

Inmunidad adquirida.- Cuando en su lucha con un germen (infección), el propio organismo forma los anticuerpos (inmunización activa), se logra también inoculando al organismo, antígenos debilitados (vacunación activa). Inmunización pasiva y vacunación pasiva, cuando no se administran al organismo, antígenos o anticuerpos preparados, obtenidos a través de la inmunización activa de otro organismo. En todos estos casos la inmunidad, obtenida es adquirida. La inmunización pasiva con anticuerpos humorales, dura solamente una semana puesto que aquéllos son desintegrados, por el organismo huésped. El desarrollo del propio sistema inmunitario del recién nacido, permanece un tiempo bajo la protección de la inmunización transmitida por la madre, pasiva por lo tanto.

Inmunidad congénita.- Contrariamente a la inmunidad adquirida, esta se expresa por el hecho de existir ya al nacer, un programa de resistencia contra gérmenes. Inmunidad celular.- La situación defensiva creada por células productoras de anticuerpos celulares (permanecen unidos a la superficie celular) como los linfocitos T. Inmunidad humoral.- Se adscribe a los derivados de los linfocitos B las células plasmáticas que secretan los anticuerpos por ellas producidos, es decir que los vierten en el tejido y en la sangre (anticuerpos humorales).

Los virus difieren de los demás tipos de microorganismos por su organización, composición y mecanismos de duplicación. La partícula viral completa, se puede considerar como un fragmento básico de sustancia genética, de DNA o RNA rodeada de una capa de proteínas que son agentes de la transmisión de una célula huésped a otra. Algunos virus poseen además lípidos en su envoltura externa que proviene de la célula huésped.

El contacto de un virus con una célula huésped apropiada depende de las propiedades del virus, de las de la célula y del ambiente en el cual tiene lugar el contacto entre ambos. Las propiedades más importantes del virus son: a) La capacidad de un virus producido en una célula de invadir otra, generalizándose la infección y b) la capacidad del virus de producir alteraciones funcionales en las células que infecta.

Las respuestas que se observan en caso de infección viral son: 1) Citolíticas 2) de estado estable y 3) de integración. La duplicación viral rápida significa muerte celular temprana (efectos citolíticos), liberándose del virus al líquido extracelular (no hay maduración a nivel de la superficie celular). Las infecciones de estado estable, se caracterizan por duplicación intracelular lenta, pudiéndose morir la célula o no. En este fenómeno la mayor parte del virus, permanece en la célula y la liberación tiene lugar por gemación a nivel de la superficie celular (efecto de estado estable). La integración se reconoce por el hecho de que parte del ácido nucléico del virus, se asimila al DNA de la célula huésped. En este último caso ocurre una interacción inicial breve entre el virus y la célula después de lo cual se inicia crecimiento celular acelerado, que persiste indefinidamente, en ausencia de virus realmente infectante.

Interacciones Virus-Célula huésped

Respuesta de la célula huésped	Organo blanco	Ejemplo
CITOLISIS		
Local	Piel	Verrugas
	Vías respiratorias	Rinovirus
General	Tubo digestivo	Enterovirus
	Vías genitourinarias	Enterovirus
	Multisistemático	Poliomielitis Viruela
ESTADO ESTABLE		
Local	Piel	Herpes simple
	Mucosa	Varicela-zóster
General	Multisistemático	Rubéola. Sarampión Varicela
INTEGRACION		
	Sólo se observa en animales de laboratorio, "huésped no natural".	Virus de DNA, papovavirus

Infecciones de Estado Estable

A este tipo de infecciones pertenece el herpes simple (como se observa en el cuadro anterior). Es el segundo tipo de interacción virus-célula huésped, puede haber muerte celular, o no pero en ambos casos se libera virus al espacio extra celular, mediante fenómenos que tienen lugar al nivel de la membrana, con "gemación" de la superficie celular. - Los virus que presentan este tipo de interacción parecen ser de tipo RNA, como el de la influenza y unos cuantos virus de DNA, como el del herpes simple. Estos dos tipos de virus tienen lípidos en su envoltura

externa. En ciertos casos producen muerte celular, en otros persisten - y dan lugar a un estado estable en el cual las células infectadas sintetizan y liberan virus nuevos, pero siguen vivas. En condiciones favorables, las células pueden dividirse, transmitiéndose el virus a las células hijas. En este último caso las células siguen multiplicándose y llevando a cabo sus funciones normales sin alteración manifiesta a pesar a pesar de que se producen cantidades importantes de virus. En las infecciones de Estado Estable, no es necesario que la célula muera para que se libere virus con poder infectante. Algunos de estos virus se diseminan por contigüedad de una célula a otra. Esto puede explicar, la persistencia del virus del herpes simple a pesar de existir anticuerpos circulantes.

Las infecciones por virus del herpes simple o de varicela zóster, - son infecciones latentes de estado estable de tipo localizado, que se reactivan con ciertos estímulos. Durante la reactivación, la presencia - de antígeno viral da lugar a la formación de anticuerpos. Ambas clases - de virus (que pertenecen a la misma familia general, el grupo de herpes - pueden permanecer latentes durante meses o años en células nerviosas o - ganglios sensitivos. El virus recorre las células de Schwann, por invasión contigua de una célula a otra, hasta alcanzar la piel, donde produce una erupción vesiculosa. En las infecciones activas por Herpes simple, el virus se duplica con gran rapidez y produce enfermedad a pesar de existir cifras altas de anticuerpos en el suero.

IV. A. - TOLERANCIA INMUNITARIA

La autoinmunidad, refleja una pérdida de tolerancia inmunitaria a - los antígenos celulares y de los tejidos. La tolerancia inmunitaria es - el resultado de un proceso funcional activo y no la simple falta de una respuesta inmunitaria. La autoinmunidad puede ser inducida por maniobras que vencen los mecanismos de tolerancia o que eluden el requerimiento -- normal de células T. Las infecciones virales, pueden estimular los fenómenos autoinmunitarios dirigidos contra los antígenos de los tejidos del huésped. Además, los antígenos específicos del virus en las superficies de la célula huésped. Además, los antígenos específicos del huésped pueden ser localizados en las envolturas lípidas de virus. En el hombre, -

Las infecciones por virus de herpes simple se han asociado con el fenómeno autoinmunitario. En la producción de anticuerpos inducidos por virus, éste puede actuar como portador y evadir la necesidad de células T. auxiliares.

Los haptenos y los medicamentos, pueden inducir autoinmunidad. Si el huésped es sensibilizado a un hapteno unido a los tejidos del huésped, estos tejidos pueden convertirse en un blanco inocente de alguna reacción inmunitaria. La estimulación inespecífica del efecto de las células T puede producir autoinmunidad.

Varios modelos de animales de experimentación donde se demuestra la autoinmunidad, así como ciertos ejemplos extraídos de la medicina clínica dejan poca duda, acerca de que los virus desempeñan un papel importante en la patogenia de la autoinmunidad. Ciertos virus conducen, en animales susceptibles y en el hombre a estados persistentes y crónicos de infección. Estas enfermedades de virus lentos muestran a menudo caracteres autoinmunitarios y formación de complejos inmunitarios.

Los virus pueden por sí mismos, interferir con el funcionamiento normal del sistema inmunitario del huésped. Por lo tanto, en una situación dada cualquiera puede ser difícil decidir cuál de los dos es más responsable de la autoinmunidad y la inmunopatología. Podría ser la interferencia viral con la función inmunitaria normal o una respuesta inmunitaria anormal incapaz de responder adecuadamente al virus.

V.-PROCEDIMIENTO PARA DETECTAR ANTIGENOS DE VIRUS HERPES SIMPLES

Se abastece de *Stafilococcus Aureus* formalinizado (Cowen I) por Diagnóstico Farmacéutico Inc. (Piscataway, N.J.) Una alícuota de la suspensión bacteriana fue lavada 3 veces con Fosfato salino amortiguado (PBS; - pH 7.4) y finalmente resuspendido (1:2 v/v) en anticuerpo de Herpes Virus simple de conejo, sin diluir de los tipos 1 y 2, preparadas como ha sido descrita previamente (Lancz y Brad Street, 1976) en suero de conejo normal. Después de una hora de absorción a temperatura ambiente el *Stafilococcus aureus* se centrifuga (14500 x g ; 15 min; 4°C) y lava una vez con PBS como anteriormente. La absorción posterior de suero fue juntado y ensayado para actividad neutralizadora de AntiHerpes virus sim-

ples residual. Las preparaciones de stafilococos aureus que absorbió anticuerpos anti Herpes virus simples o globulina de suero de conejo normal, son referidos como Sa- AB y Sa- NRS respectivamente.

Los cultivos de células confluentes 9.6 cm^2 o sobre cubreobjetos de 22mm. son inoculados con Herpes Virus simples. Cuando la CPE se volvió evidente, de 12 a 48 horas de post infección y ambos infectados y el cultivo de control recibió 20 ml. de una suspensión al 10% (v/v) de Sa-AB - (Stafilococ aureus- antibody) o a-NRS (Stafilococ aures Normal rabbit serum). Después de 15 a 30 minutos de incubación a 36°C , los cultivos de células son lavados tres veces con PBS e incubados 15 minutos a temperatura ambiente de 1 ml. de solución de metileno azul a 1% (v/v) preparado en PBS. El metileno azul se retira y las células cultivadas examinadas microscópicamente. Los duplicados de cultivos de células infectadas sobre cubreobjetos son lavadas 3 veces con PBS y entonces recibieron 2 gotas de suero de conejo, antiherpes virus simples, el cual se dejó reaccionar por 30 minutos justos a 37°C y atmósfera humedecida. Las células son lavadas 3 veces con PBS e incubadas por 15 min. como lo anterior con 3 gotas de inmunoglobulina de cabra anteconejo fluorescente conjugado. El exceso de antisuero fluorescente conjugado es quitado con 3 lavados con PBS, cada cubreobjetos recibe entonces 3 gotas de formalina neutral al 4% y se incuba por 10 minutos a 25°C . Después de 3 lavados con PBS-- las células son filtradas con 3 gotas de rojo congo al 0.1% en PBS y montado en un microscopio con glicerina (90% glicol, 10% PBS; pH 8.0). Las células son examinadas por fluorescencia con un microscopio Olimpus FHT con campo oscuro y filtro fluorescente de isotiacinato. De uso una sola cabeza de suero de suero antiherpes virus simples tipo 1 en la comparación de la inmunofluorescencia indirecta (IF) y las reacciones de absorción Sa-AB.

Resultados:

La capacidad de absorción del stafilococo aureus por el anticuerpo HSV fue investigado mediante el monitoreo de la actividad neutralizante residual del suero que seguía a la absorción del stafilococo aureus. Los datos en la Tabla I indica una absorción del stafilococo aureus simple, removido 50% de la actividad de los anticuerpos HSV del tipo I y virtualmente todos los del tipo II, en el antisuero respectivo. Esta diferencia

refleja relativa potencia de estas dos preparaciones de antisuero. (C.A. Smith, Ph.D Thesis Universidad del sur de Florida, Tampa, 1980). No obstante incubando las preparaciones de Sa-AB (tipo 2) con una segunda muestra de antisuero de anticuerpo HSV-2 fallaron a remover cualquier actividad neutralizante de HSV, en esta segunda muestra (Comparar table I, líneas 4 y 6). Así una absorción simple con cada uno de los sueros de anti HSV saturó la capacidad astringente de la inmunoglobulina de la bacteria.

Los cultivos de células fueron inoculados con filtrados de laboratorio de HSV a una baja multiplicidad, por ejemplo, 10^4 unidades formadores de bloques o plaquetas. PFU/ célula. La habilidad del SaAB para adherirse a las células infectadas de HSV, manifestando citopatología, se reúnen en la figura I. Las preparaciones Sa-AB y Sa-NRS, fallaron repetidamente a adherirse a células no infectadas e infectadas respectivamente.

Se usaron aislados clínicos de HSV para infectar células de cultivo duplicados. Fueron manitoreados para antígenos HSV por medio de inmunofluorescenci indirecta (IF) y para adherencia por medio de Sa-AB cuando el focus de células infectadas se tornaba evidente. Todos los cultivos, fueron probados con una sola cabeza de suero antiHSV. Los datos indicaron que ambos procedimientos son de relativo o igual sensibilidad, resultando en una reacción positiva mediante una post inoculación de 12 a 48 horas (hpi), tabla II, es interesante notar que las muestras 8-11 fueron todos negativos para CFE y los antígenos HSV por IF y reacciones Sa-AB a 24 h a 48 horas después de la inoculación, las 4 muestras fueron positivas.

Este reporte describe un simple y rápido procedimiento para la identificación de réplicas de aislados clínicos de HSV en cultivo de células. La relativa sensibilidad de este procedimiento es comparable a la reacción indirecta I F cuando fue probada una sola parte de antisuero. La especificidad de la reacción Sa-AB fue demostrada mediante la adherencia de la bacteria a las células infectadas de HSV, pero no a las células infectadas de virus de stomatitis vesicular (VSV). Además se detecta adherencia positiva de stafilococo aureus tan temprano como de 12 a 17 horas después de la inoculación la cual anunció o pronosticó el uso de este procedimiento en momentos en que se requieren un diagnóstico viral rápido.

La preparación Sa-AB es establecido a lo menos 1 mes cuando se almacenan a 4°C (Huaung and Okorie, 1979) y tanto como 5 meses. En relación -- con la reacción IF el procedimiento técnico del Sa-AB es simple, utilizando no más equipo que un microscopio de luz estandar y una preparación de suero trivial que esté libre de actividad aglutinante, antistafilococos au reus. Finalmente puesto que HSV-1 y HSV-2 distribuyen los antígenos determinantes, una preparación de Sa-AB que contenga suficiente anticuerpo anti viral, puede ser empleado como reactivo general para detectar ambos tipos de HSV. Colectivamente estas observaciones indican que estas preparaciones de Sa-AB facilitarán la detección e identificación de HSV en investigaciones tanto clínicas como de laboratorio.

Actividad neutralizante en suero absorbido con stafilococo aureus

Suero	Absorción con Stafilococs aureus	Actividad Neutralizante (porcentaje de virus - neutralizados)
1) Conejo Normal	-	0
2) Anti-HSV tipo 1	-	98
3) Anti-HSV tipo 1	+	44
4) Anti-HSV tipo 2	-	84
5) Anti-HSV tipo 2	-	0
6) Anti-HSV tipo 2	+	86

- a) El mínimo stafilococo aureus que fue usado para absorber el suero - anti-HSV-2 en la línea 5.
- b) El suero absorbido y no absorbido fue diluido en PBS al 5%, incubado con 10^4 ó 10^5 PFV de HSV del mismo tipo de especificidad como el antisuero. La reacción de neutralización precedida por 15 minutos a 36°C. El contenido residual de virus fue determinado entonces (PFV/ml.).

Detección de HSV por inmunofluorescencia (IF) y absorción de stafilococos aureus

Especimen de origen	Célula inoculada	Tiempo de prueba (hpi)	Reacción Serológica		
			CPE	Indirecta IF	Sa-AB
1) Dedo	HeLa	30	<u>+</u> ^d	++	++
2) Labio	RS	12	<u>+</u> ³	++	++
3) Pierna	RS	24	<u>+</u>	+	+
4) Lengua	RS	17	<u>+</u>	+	+
5) Nasal	RS	20	<u>+</u>	+	+
6) Facial	RS	17	<u>+</u>	+	+
7) Nasal	RS	17	<u>+</u>	+	+
8) Piel	HeLa	48	<u>+</u>	++	+
9) Muslo	HeLa	48	<u>+</u>	+	+
10) Pene	HeLa	48	<u>+</u>	++	++
11) Cerebro	HeLa	48	<u>+</u>	++	+

a) ++ Es más fuerte la reacción positiva; + es una reacción positiva.

b) + Más discreto el foco de infección que la colectividad.

c) hpi horas post inoculación.

V. A. = ANTICUERPOS MONOCLONALES PARA VIRUS DE HERPES SIMPLE: USO EN LA TIPIFICACION ANTIGENICA Y DIAGNOSTICO RAPIDO

Los Herpes simples (HSV), son los patógenos más comunmente aislados en laboratorios de virología clínica. El espectro de enfermedad, asociada

con estos virus, comprende desde infecciones inaparentes, hasta encefalitis potencialmente fatal. El desarrollo de quimioterapia antiviral para infecciones mucocutáneas y viscerales HSV, ha resultado un incremento en las necesidades para un diagnóstico de laboratorio específico y rápido de infecciones de HSV. Además, en diferencias en las infecciones de HSV tipo 1 y 2, y en la sensibilidad de los dos virus a ciertos agentes antivirales fueron tipificados en laboratorio de potencial pronóstico e importancia terapéutica. La identificación clínica de HSV, ha sido realizada mediante el aislamiento de virus en tejidos de cultivo. Para los propósitos de tipificación inmunológica, se han usado antisueros producidos en animales de pruebas de inmunofluorescencia o neutralización para distinguir HSV-1 de HSV-2. De cualquier manera debido a la cercana relación genética entre los dos virus, antisueros obtenidos de conejos, cabras o pacientes convalecientes, contienen anticuerpos de reacción cruzada y el serotipo definitivo es frecuentemente difícil de realizar. Los anticuerpos monoclonales han sido desarrollados, para reaccionar específicamente ya sea con HSV-1 ó HSV-2 y Pereira, ha usado paneles de anticuerpos monoclonales para aislados clínicos de serotipos de HSV.

Se ha utilizado también tecnología híbrida para desarrollar un panel de anticuerpos monoclonales que reaccionan ya sea con HSV-1 ó HSV-2. Se ha demostrado que en pruebas de inmunofluorescencia, los anticuerpos monoclonales pueden ser usados, no únicamente para serotipos HSV, en cultivo sino también para la detección directa de antígenos y tipificación simultánea de especímenes de muestras clínicas.

Se describieron cuatro tipos de anticuerpos monoclonales, uno de los anticuerpos (3-G 11), reaccionó específicamente con un antígeno de HSV-1, mientras que los otros 3 (6-A, 6-E 12 y 6-H11), reaccionaron específicamente con antígenos de HSV-2. En ensayos de inmunoprecipitación, los anticuerpos 3-G-11 de tipo 1 reaccionaron con proteínas de 120 mil y 80 mil Daltons.

Cada uno de los anticuerpos monoclonales fueron posteriormente examinados por especificidad mediante pruebas indirectas y de inmunofluorescencia con células infectadas por virus. Los cuatro anticuerpos identificados antígenos citoplasmáticos que fueron específicos a HSV-1 (3G 11) ó HSV-2 -

6-A 6, 6-H 11); en pruebas de control estos anticuerpos no reaccionaron ni con HEF sin infectar o con HEF infectados con CMV ó VZV. Sobre la base de estas pruebas los anticuerpos monoclonales fueron posteriormente examinados por su habilidad a los serotipos o al serotipo HSV en aislados clínicos. Todos los aislados de 163 probados, fueron rápida e inambiguamente serotipados. Estos resultados fueron confirmados en 17 aislados en análisis de restricción de enzimas de DNA viral. Esto ha sido sustanciado por Rishman, independientemente utilizó estos anticuerpos monoclonales para serotipos 220 filtrados adicionales de HSV; fueron definitivamente serotipados. Pereira ha mostrado el empleo o uso de anticuerpos monoclonales para aislados clínicos serotipados de HSV en tejidos de cultivo. Cada uno de los anticuerpos monoclonales descritos en ese estudio reaccionaron con más de 500 aislados químicos de HSV probados en tejidos de cultivo. Los anticuerpos por lo tanto parecen reaccionar con antígenos que no muestran la misma variación intratípica. No se puede excluir la posibilidad de que los anticuerpos puedan fallar a reaccionar con algunos filtrados raros de la propiedad del serotipo o pueda reaccionar cruzadamente con cultivos de serotipo opuesto. De el resultado se cree que estos anticuerpos monoclonados, pueden ser usados individualmente como reactivos o para serotipados efectivos.

En estudios preliminares, los anticuerpos monoclonales, también parecieron aportar suficientes especificidad para diagnósticos y serotipado de HSV directamente sobre especímenes obtenidos de lesiones de Herpes sospechosas, 48 (88%) de 54 especímenes en los cuales se aisló HSV en tejidos de cultivo tuvieron antígenos HSV detectados en prueba de inmunofluorescencia, mientras que los anticuerpos monoclonales no detectaron antígenos HSV en ninguno de los 43 especímenes obtenidos de la población de control. La habilidad para el serotipado de virus en especímenes clínicos, fue más claramente ilustrado en los ejemplos en los cuales los resultados predijeron correctamente tipos específicos en virus de especímenes de sitios no esperados a ceder tales tipos de virus.

En 6 especímenes directos de pacientes con infecciones de HSV, los anticuerpos fallaron para detectar antígenos HSV aunque los métodos de cultivo revelaron infección viral. Pruebas subsecuentes de los 6 aislados (obtenidos mediante método de cultivo) demostraron que cada uno de los reac--

cionados ya sea con los anticuerpos 6-G 11 o los tres anticuerpos monoclonales contra HSV-2, indicando que los resultados falsos negativos de los especímenes clínicos directos, fueron debidos a la insensibilidad del método de inmunofluorescencia en lugar de una especificidad insuficiente sobre la parte de los anticuerpos. Esta sensibilidad disminuida del método anticuerpo puede relacionarse a variaciones en el número de células en los especímenes. En 6 especímenes, los antígenos HSV, fueron detectados por anticuerpos monoclonales, pero el virus no fue aislado en tejido de cultivo.

La actividad para detectar antígenos virales en especímenes clínicos en la ausencia de virus infeccioso puede ser debida a 1) Expresiones genómicas parciales (es decir, síntesis de proteínas virales en la ausencia de congregados virales) durante ciertas etapas del ciclo de duplicación, 2) derrame intermitente de virus infeccioso, 3) inactivación de virus infeccioso por anticuerpos neutralizantes presentes en lesiones de aparición tardía o 4) pérdida de infectividad viral durante el transporte de los especímenes de la clínica al laboratorio de virología. Uso de otras técnicas para la detección de HSV (tal como hibridación in situ) puede ayudar a delinear y evaluar estas posibilidades.

En resumen, los anticuerpos monoclonales, parecen tener suficientes especificidad para probar ambos diagnósticos y serotipados sobre especímenes clínicos directos. Desde los primeros estudios usando inmunofluorescencia las pruebas de antisuero homotípico de animales ha mostrado irrealidad en aislados clínicos serotipados, los anticuerpos monoclonales parecen ofrecer una ventaja sobre los reactivos pasados usados para el diagnóstico de infección de HSV.

Posteriores investigaciones con un gran número de especímenes clínicos parecen garantizadas de acuerdo para definir los valores predichos de estos reactivos de diagnósticos en una variedad de casos clínicos.

VI.- TRATAMIENTO

UN METODO NUEVO PARA DETERMINAR LA SENSIBILIDAD DEL VIRUS HERPES SIMPLES A COMPUESTOS ANTIVIRALES

Se desarrolló un ensayo rápido y sensible para analizar la sensibilidad de aislados de HSV-1 y HSV-2 con respecto a una serie de sustancias antivirales. En el ensayo de sensibilidad viral, se incubaron fibroblastos de pulmón humano con el virus aislado y diferentes concentraciones de antivirales. Después de 1-3 días, las células fueron rotas y analizadas para los antígenos del HSV tipos 1 y 2 mediante un ensayo inmunoabsorbente de enzimas encadenadas. Los antígenos correspondientes a 17 unidades de plaquetas fueron detectables después de un día de incubación. Después de tres días los antígenos HSV, disminuyeron siendo medible menos de una unidad de placa formada. La sensibilidad de los aislados primarios de 22 HSV-1 y 19 HSV-2 de pacientes no tratados fueron probados contra adenosina arabinosida, aciclovir, ácido fosfonórmico e iododexiuridina. Se encontró que cada aislado posee un patrón individual de sensibilidad a los diferentes antivirales. Cinco aislados fueron juzgados a ser relativamente resistentes a uno o más de las drogas probadas.

Algunas sustancias, con diferentes principios por su acción, están -- ahora disponibles para el tratamiento de la infección por herpes simples; Acyclovir (ACV), Acido Fosfonórmico (PFA), Iododexiuridina (IDU), Adenina Arabinosida (Ara-A), Interferón (IF) e Inmunoglobulina.

Se probaron medicamentos simples o combinación de ellos en un número aleatorio de internos. Se reportó que la resistencia a algunas sustancias químicas se desarrollan in vitro. Parece importante que las concentraciones de suero y células de los medicamentos en uso, son medidas con esfuerzos terapéuticos en paralelo o en forma paralela. También se deben desarrollar, ensayos rápidos y sensibles para evaluar la eficiencia de los medicamentos y combinaciones de medicamentos antes y durante el tratamiento. Se ha desarrollado un ensayo rápido y sensible para la sensibilidad viral a algunas drogas antivirales. El cual debe ser útil para cualquier medicamento empleado para tratamientos antivirales. La aplicación para HSV tipos 1 y 2 se describe, junto con los resultados de 41 aislados de pacientes sin tratamiento.

Se cultivaron fibroblastos de pulmón humano embriónicos (HL) con MEM de Eagle, 2% de suero de ternero y antibióticos. Las células HL son diploides, con una vida finita, y fueron escogidas como colados o filtrados de células neoplásticas restiradas de origen humano. Las muestras de HSV fueron tomadas por aislación de virus. 22 de las muestras fueron tipificadas como HSV-1; ellas fueron de pacientes con encefalitis (5 casos), lesiones monocutáneas de labios (7 casos), paladar (1 caso), dermatitis herpetiforme (1 caso), o desconocidos (4 casos). La mayoría fueron lesiones recurrentes y 2 pacientes fueron heteroinjertados.

Ensayos previos para la determinación de la resistencia del medicamento antiviral, han sido hechos en placa o en ensayos de inhibición de cpe. Con este método parece ser suficiente con la producción de pequeñas cantidades de antígeno derivadas de un material primario o de pasajes de bajo titer. Dentro de 1-3 días fue posible tipificar las muestras de virus herpéticas y determinar la sensibilidad a una serie de medicamentos potenciales usados. Los ensayos tienen una más baja variabilidad que los ensayos de placa, fueron más rápidos y por lo tanto, también menos susceptibles a la interferencia de crecimiento bacterial o fungal, aunque se emplearon los virus de un pasaje, para obtener una gran cantidad de virus, este ensayo para la sensibilidad del medicamento debe ser aplicable a muestras clínicas, también. Empleando el pasaje de virus se llegó a una dilución de virus que usualmente satisfizo los requerimientos de altos contenidos de antígenos. Un valor de ELISA de $A_{405} = 0.8 - 1.8$ en el control del virus infectado fue encontrado satisfactorio para las medidas de reducción de antígenos HSV. Una concentración alta de virus bajó el efecto antiviral de los medicamentos probados. Las comparaciones entre sensibilidades antivirales deben ser practicadas posteriormente únicamente dentro del mismo ensayo, por tanto como varía la multiplicidad.

El ensayo sirve para evaluar la potencialidad de los nuevos medicamentos, para monitorear la eficacia del tratamiento los mutantes resistentes u originalmente resistentes como filtrado de virus en las ocasiones más tempranas posibles. La importancia de las células para demostrar la inhibición viral de varios medicamentos ya ha sido demostrada. Puesto que el ensayo fue clínico relevante, escogimos células de pulmón humano, las cuales tenían un bajo contenido de timidina (DT), como blanco. Otras líneas de cé

tulas con otras enzimas endógenas, Nucleosida y Nucleotida puede dar diferentes resultados. Parece factible ensaya muestras clínicas en líneas de células humanas de algún órgano del que se obtengan derivados de aislados. También la presencia timidina intracelular es importante para los medicamentos activados por D.T. Al menos para cada medicamento, se deben hacer comparaciones si los aislados son ensayados en la presencia de concentraciones relevantes de DT.

La resistencia antiviral de los medicamentos probada con los 41 aislados no se encontró, aunque el rango IC_{50} fue muy amplio. El HSV induce -- una enzima. Las mutaciones en la kinasa timidina permitieron al virus crecer en la presencia de por ejemplo IDU o ACV. Más el ACV fosfatado, es usado preferencialmente por la polimerasa viral comparada a la polimerasa celular.

El Ara-A inhibe la polimerasa del DNA, y también es incorporado en DNA de HSV. De los cinco aislados, relativamente resistentes a Ara-A, uno fue juzgado menos sensible también para PFA; otros tres fueron inhibidos -- por relativamente altas dosis de de PFA (260, 220 y 210 μM). La resistencia al ácido fosfonoacético o PFA es fácilmente adquirida por el HSV después del pasaje en bajas concentraciones de medicamento. Esto es completamente debido a una mutación en la región polimerasa del virs. El mecanismo de acción para PFA es una inhibición no competitiva de polimerasa HSV DNA. Los filtrados de PFA resistentes pueden tener un decremento en la sensibilidad al Ara-A, ACV y PFA. Los pacientes de los cuales se tomó los asila--dos, recibieron una quimioterapia previa para un trasplante de médula -- ósea. Parece importante seguir la evolución de los aislados virales realmente resistentes, si tales pacientes van a recibir tratamiento antiviral.

Debe de notarse, que hasta tal comparación sea hecha, las concentraciones in vitro no pueden ser usadas como guías clínicas para el empleo de -- concentraciones de suero. En el futuro, debe ser posible manitorear el tratamiento con una sustancia antiviral o tratar con una combinación de sus--tancias antivirales in vitro para tratamiento de pacientes subsecuentes.

VI. A.- AUMENTO DE SUPERVIVENCIA IRRADIADO CON LUZ
ULTRAVIOLETA A VIRUS DE HERPES SIMPLES EN
CELULAS EXPUESTAS A AGENTES ANTIVIRALES.

El aumento de la supervivencia de SV 40 y HSV-1 irradiados con ultravioleta en células de mamífero, tratados antes de una infección con luz - UV ó carcinógenos químicos (reacción tipo Weigle, WR), ha sido llevada a la conclusión de que existen patrones de DNA, inducibles, existen en células eucarióticas que son análogas para aquellos descritos en E.coli. La mayoría de los componentes del tipo Weigler dañan y/o inhiben la síntesis de células DNA. Hidroxiurea y la cicloximida son antimetabolitos que no se cree que dañen el DNA y ha sido demostrado que inducen el incremento de la supervivencia de HSV-1 y SV-40 irradiados respectivamente. La progenie viral generada durante la reactivación de HSV-1 y HSV-40 exhibe elevadas tasas de mutilación mayor que los virus no reactivos y esto sugiere que existan patrones de reparación de DNA en eucariotes.

Los inhibidores de la duplicación de HSV han sido identificados, los cuales afectan funciones genéticas virales específicas e interfieren en la duplicación de virus en células infectadas.

El ácido (PAA), Ara-A y Ara-C y aciclovir ACG son estructuralmente diferentes inhibidores de la síntesis. El aumento de la supervivencia de -- HSV 1, irradiados con ultravioleta ha sido demostrado, siguiendo la exposición de células a algunos inhibidores funcionales de duplicación de DNA. La Citocina-Arabinoside. El trifosfato del cual es un inhibidor competitivo de dctp, los niveles de HSV y polimeradas de células DNA y que es incorporado en un DNA naciente, fue eficiente para reactivación de virus inducidos y en células tratadas previamente. El ácido fosfonoacético, un pirofosfato análogo que inhibe intercambios de pirofosfatos y la actividad de la exonucleasa 3-5, de la polimerasa DNA de HSV y de Adenina Ara-A.

La concentración de Ara-A y Ara-C, asociados en el aumento de la supervivencia del HSV-1, también inhibe la síntesis de DNA de la célula. Esto es consistente, con otros estados, en los cuales la reactivación es observada, empleando luz ultravioleta, agentes alquilizantes o antimetabolitos bajo condiciones que interfieren con la duplicación de DNA. Los mecanismos bioquímicos por medio de los cuales la inhibición de la síntesis DNA

que resultan de la inducción de patrones de reparación de DNA en células de mamíferos no ha sido elucidada. El ácido fosfonoacético, difiere de su análogo Arabinosil, puesto que aquél induce un incremento dependiente de la concentración de la supervivencia aumentada de virus UV, bajo condiciones asociadas con un efecto mínimo, sobre la síntesis de DNA.

La recombinación de DNA viral (reactivación múltiple, MR) puede ser independiente con drogas de las células y no puede ser excluido como un contribuidor a la supervivencia incrementada de HSV-1UV, observado en células tratadas con medicamento. La mínima reactivación de células expuestas a ACG, sugiere que MR, no es un factor significativo en el aumento de supervivencia de HSV, al menos que otros inhibidores bajo estudio (Ara-A, Ara-C, PAA) estimules selectivamente esta forma de recombinación genética en tanto ACG, no lo logra.

Las observaciones de que trata Ara-A y Ara-C, inducen aumento de la supervivencia de virus, irradiados con UV, sugieren que los patrones de reparación son estimulados, los cuales pueden reconocer DNA viral irradiado, y pueden de paso reparar, lesiones UV, inducidos en DNA viral. Puesto que algunos de estos tienen utilidad clínica, será importante determinar dónde la reparación inducida activa, pueda tener un error propenso.

VII.- ACYCLOVIR EN EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES POR HERPES VIRUS

El Acyclovir, ha sido apenas inducido y ha dado promesas de ser un agente antiviral efectivo. En años recientes, los extendidos conocimientos acerca de la bioquímica de la replicación viral ha llevado al descubrimiento de numerosos componentes que específicamente intervienen con las vías de síntesis viral, dejando los procesos metabólicos de la célula huésped intactos. Acyclovir (Zorivax) es el primero de esos componentes que van hacia el exitoso trato clínico y ha de hacer marcadas desde entonces en formas tópicas e intravenosas para uso clínico para ciertas infecciones debidas a herpes virus. Esta gran droga entonces representa un gran avance en los estudios hacia el tratamiento de enfermedades virales.

Estructura y modo de acción: Acyclovir, es un análogo estructural del nucleósido guanina. Es tomado por célula huésped infectadas y no infecta-

das, pero especialmente por el formador. Es accionado por una enzima virus específica Timina Kinas (TK) (pero no por un huésped especificado TK) y es convertido a Acyclovir monofosfato. Esto a su vez, es convertido por enzimas celulares a acyclovir trifosfato, a su vez la forma activa. Esta molécula tiene dos acciones: Inhibe competitivamente a la DNA viral-polimerasa y por inserción por la creciente cadena de nuevo DNA viral.

Causa terminación de cadena, así como cese de replicación de DNA viral. Debido a que el virus especificado TK es mucho más potente; Acyclovir activado en la célula especificada es altamente selectivo. Inhibe replicación viral en células infectadas pero dispersa las células huésped no infectadas y sus funciones. Los herpes virus humanos, tienen un alto rango de sensibilidad a Acyclovir. En general, el Herpes simple (VHS) tipos 1 y 2 son exquisitamente sensitivos, aunque los virus de esta familia que no codifican por TK pueden ser más resistentes. El virus Varicela - Zóster (VVZ) y Epstein Barr (VEB) son de 10 a 100 menos sensibles que VHS, pero son inhibidos por los niveles de plasma de Acyclovir y por administración venosa. Muchos tipos de Citomegalovirus (CMV) son resistentes de Acyclovir, en niveles de plasma conocidos, probablemente porque no codifican para TK. Algunos CMV aislados, sin embargo, parecen ser más sensitivos y pueden responder al tratamiento.

Resultados en infecciones de Herpes Simple (VHS). Acyclovir ha recibido la más extensiva prueba de infecciones de Herpes virus, incluyendo inicial y genital recurrente, herpes labiales y las infecciones en pacientes inmunocomprometidos.

Herpes labiales.- Acyclovir, significativamente redujo la duración de sintomatología viral en pacientes con herpes labiales, pero solo cuando se ha dado en las primeras ocho horas de instalación de las lesiones. Pacientes con tratamiento iniciado durante la fase prodrómica de este tipo de infección están también siendo estudiados y pueden probar eficacia.

Infección en inmunosuprimidos.- Acyclovir ha probado ser extremadamente útil en el tratamiento de infección de herpes simple en pacientes inmunosuprimidos, en quienes cada infección puede ser crónica debilitante y algunas veces amenazante para la vida. Cuando se les administro intraveno

samente en una dosis de 250 mg. a 500 mg. cada ocho horas a grupos heterogéneos de estos pacientes, acortó significativamente sintomatología viral de (14 a 3 días) y tuvieron medida de resolución de dolor.

Dosis y administración.- Para infecciones críticas, Acyclovir, debería ser aplicado a las lesiones de piel de herpes labial- o genital cada tres horas, (seis veces diariamente) por siete días. Su uso en lesiones de la membrana mucosa no es recomendable, dado que es eliminada probablemente de la superficie de cada lesión demasiado rápido como para tener cualquier efecto. Para infecciones por Herpes simples serias, Acyclovir debería ser administrado intravenosamente en una dosis de 5 mg/kg. (250 a 500 mg.) para adultos o 250 mg/m^2 (50 a 200 mg) para niños, cada ocho horas si la función renal es normal. Acyclovir es excretado de 90 a 95% sin cambio en la orina, y así su eliminación no va con insuficiencia renal. La función renal también puede incrementar la media vida normal de la droga, en el plasma de tres a cuatro horas a veinte horas. La hemodiálisis remueve el 60% del Acyclovir presente en el plasma. Así los pacientes deberían recibir una dosis de la droga siguiendo inmediatamente a la diálisis. Acyclovir está bien distribuido a los tejidos con niveles de líquido cefalorraquídeo llegando hacia el 50% de nivel de plasma.

Efectos adversos.- No han sido reportados efectos adversos con el uso de Acyclovir tópico. La droga intravenosa ha probado ser extremadamente segura cuando se ha dado a pacientes hospitalizados en una dosis de 250 a 500 mg. cada ocho horas. A algo como una mayor dosis de 700 a 1000 mg. ha sido asociada con insuficiencia renal y reacciones sintomáticas ocurrieron en 48% de los casos, sugiriendo que pacientes deshidratados pueden estar en riesgos de efectos adversos. Reacciones con dolor abdominal, náuseas y especialmente vómito fueron relacionados con elevación de los niveles de creatinina y notables niveles de Acyclovir plasmáticos tan grandes como 23 microgramos/ml. Estos resultados sugieren que la concentración plasmática de Acyclovir debería ser medida con pacientes con elevada concentración de creatinina o reacción adversa sospechada mientras recibe la terapia y que los intervalos de dosis fueran reforzados si fueran necesarios. En las bases de la experiencia a la fecha, Acyclovir intravenoso, puede ser probablemente dado con seguridad en pacientes externos con función renal establecen una dosis de 250 mg. a 500 mg. cada ocho horas. Pacientes quienes tienen función anormal del riñón,

están deshidratados o requieren una dosis mayor, por ejemplo para tratamiento de herpes zóster, deberá ser hospitalizado, para que la hidratación pudiera ser controlada cuidadosamente y manitereada para cambios en función renal o desarrollo de efectos adversos. BUN y niveles de creatinina deberían ser medidos antes que empiece el tratamiento y en día 3 y 7 del régimen de tratamiento.

Conclusiones.- Acyclovir (Zorivax) representa un mejor camino en nue habilidad de tratar infecciones virales segura y eficazmente. Otros nuevos componentes antivirales prometedores están en desarrollo y deberían estar disponibles en pocos años.

Acyclovir tópico, ha sido aprobado para tratamiento del primer episodio de Herpes Genital y las infecciones de herpes simples que no ponen en peligro la vida de pacientes inmunosupresores. La medicación intravenosa ha sido aprobada para los primeros episodios de herpes genital y na ra infecciones serias de herpes simples en los inmunosupresores. Otras indicaciones aprobadas son esperadas en un futuro próximo, incluyendo herpes zóster. Cuando los efectos de Acyclovir oral estén completos, el aprovechamiento de esta forma de droga, podrá ser anticipado.

VII. A.- HIPOCLORITO DE SODIO EN EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES POR VIRUS DE HERPES SIMPLES

En una pequeña serie de pacientes con tratamiento tópico con dilución de hipoclorito de sodio, tuvieron la resolución de la lesión cutánea y mucosa causadas por HSV. Subjetivamente, el malestar fue aminorado y las vesículas sanaron más rápido. Los sitios tratados durante la etapa prodrómica no se vesicularon. Las ventajas de esta terapia, incluyeron la facilidad de tratamiento, aceptación del paciente, ausencia de efectos secundarios y bajo costo.

Mientras se investiga la existencia de Oxícloroseno como un agente antiséptico, se observó que las sustancias que despedían clorina, eran efectivas en el tratamiento contra los virus de Herpes simples. El efecto fue consistente, para todas las pruebas hechas con clorina, incluyendo las cloraminas y las sales Hipoclorito inorgánicas. A causa del bajo costo y disponibilidad el hipoclorito de sodio fue usado en pruebas sub-

secuentes. Un total de 36 personas con varias manifestaciones de Virus de Herpes Simples, fueron tratadas con agentes que contenían clorin.

Todos los sujetos presentaron la forma recurrente de la infección y todos recibieron alguna forma de tratamiento médico en el pasado. Todos fueron prevenidos de que la infección por virus de Herpes simples no podían ser curados y fueron avisados de que el Hipoclorito de sodio tópico podía únicamente aminorar sus síntomas. Los beneficios observados, mantienen relación para la etapa de lesiones herpéticas. Tratamiento a tiempo de la etapa prodrómica o preeritematosa abortaron las exacerbaciones correctamente. Si se trataban durante la etapa ecitematosa, una pequeña cantidad de vesículas aparecieron, las cuales involucraron enteramente dentro de las 24 horas.

El tratamiento después de la vesiculación, resultó en un secado de las vesículas dentro de 3 días con un secado de 5 días. Después de la ulceración el Hipoclorito de sodio, tuvo poco efecto sobre el sanado, solamente aquéllos sujetos que usaron el hipoclorito de sodio de manera inadecuada en concentraciones que fueron muy fuertes, mostraron retardo en el sanado. Nueve sujetos han sido seguidos por más de un año desde su última exacerbación. Estas personas mostraron moderada recurrencia a grandes períodos antes de esas remisiones prolongadas.

Una solución almacenada al 5% de Hipoclorito de Sodio puede ser preparada por un farmacéutico o químico, la solución almacenada en una botella oscura, es estable por 6 meses. Las diluciones terapéuticas son inestables y deben ser preparadas inmediatamente antes del uso.

Las lesiones cutáneas son tratadas con una solución al 5% de Hipoclorito de Sodio (0.5%) aplicado tópicamente con un algodón 2 veces al día hasta que las vesículas están secas o encostradas. La solución debe ser aplicada generosamente con una acción de masaje de aproximadamente 30 seg. 2 veces al día para lesiones orales, y como un baño de asiento 2 veces al día para lesiones perineales, hasta que las respectivas lesiones sanaron. Una cucharada de solución almacenada de hipoclorito de sodio puede ser mezclada con una taza de agua para uso oral o enjuague bucal. Esta dilución provee una solución de Hipoclorito de sodio al 0.1% aproximadamente. Es vital precaver a los pacientes de no usar hipoclorito de sodio a con--

concentraciones que son muy fuertes o que causan malestar.

Si son muy concentradas el agente actuará impidiendo el sanado. Si un paciente con lesiones de mucosa experimenta malestar, las concentraciones deberán bajarse al doble o cuádruple.

La efectividad del hipoclorito de sodio como un desinfectante ha sido reconocido desde 1835, y por lo menos un siglo se ha usado como un antiséptico tópico e interno. Aunque sus propiedades virusidales a diluciones tan bajas como 25 ppm. (partes por millón) no han sido previamente empleadas como un agente terapéutico antiviral. El uso en algunas aplicaciones está limitado por ser inestable. El cloruro nascente es muy reactivo químicamente que puede unir covalentemente a cationes o a complejos irreversibles con proteínas.

Los resultados observados son difíciles de explicar. Debe ser considerado el efecto placebo, pero todos los sujetos manifestaron el virus de -- Herpes simples recurrente, en los cuales la tasa de recurrencia dentro de los seis meses es del 100%.

Aunque el hipoclorito de sodio es un agente antiséptico, difiere de la mayoría de los antisépticos en cuanto a que no perjudica los tejidos a las concentraciones usadas. Parece lógico que efectúe una inactivación limitada del virus, sin deteriorar los mecanismos de defensa esenciales para la erradicación completa de la infección. El tratamiento con hipoclorito de sodio tópico debe ser considerado en pacientes con infección de virus de herpes simples mucocutáneos recurrentes. El agente a diluciones apropiadas es completamente libre de efectos secundarios simple y económico para usarse in vitro parece ser un agente antiséptico virusidal potente.

VIII. - DIVERSOS TRATAMIENTOS

En la actualidad, no existe ningún agente quimioterápico que sea capaz de detener, modificar el curso de la enfermedad herpética, algunos fármacos, reducen la duración de la sintomatología, otras una sensible mejoría sintomática con reducción de tiempo de cicatrización y disminución del índice de recidiva. Como la enfermedad, termina por sí sola (durando generalmente 10 a 21 días), otro tratamiento de elección consiste sobre todo en medidas paliativas y sintomáticas; debe procurarse el bienestar del enfer-

mo y prevenir su deshidratación con un tratamiento de sostenimiento amplio consistente en administración de antipiréticos, reposo, frecuentes lavados bucales suaves, abundantes líquidos y dieta blanda. Los demás medios terapéuticos, dependen de la edad del enfermo y del estado de salud previo. Los enfermos con cardiopatías reumáticas o congénitas, diabetes juvenil, disfunciones renales, hemopatías, en los cuales la infección puede constituir un peligro para su vida pueden requerir antibióticos, aunque no son efectivos contra el virus, pueden ayudar a reducir la severidad de los síntomas, aminorando los efectos de la infección bacteriana secundaria de las lesiones.

En los niños pequeños con un herpes primario de tipo virulento de gravedad excepcional, puede ser necesario la hospitalización para poder llevar a cabo la alimentación por vía intravenosa y las transfusiones complementarias de sangre o plasma indispensables para el mantenimiento de la vida.

Felber y colaboradores dieron a conocer una técnica de inactivación fotodinámica muy positiva, mediante la cual, las lesiones recurrentes de labios, mejoraban notablemente, en comparación con otras técnicas formas de terapéutica usada previamente.

En esta técnica se rompen las lesiones vesiculares incipientes, se aplica un colorante heterocíclico como el rojo neutro, en solución acuosa al 0.1 por 100 y luego se expone a la luz fluorescente por 15 minutos. La mayoría de los pacientes experimentaron una sensible mejoría sintomática con reducción del tiempo de cicatrización y disminución del índice de recidiva. Estos colorantes tienen habilidad por la base Guanina del DNA, y producen la rotura de la molécula al ser expuestos a la luz. Esta causa separación del componente de Guanina para dejar un espacio en la secuencia de la base, y por consiguiente, se rompe el filamento único del DNA viral.

Otro tratamiento, es una vacuna con la que se ha experimentado actualmente; es un extracto de proteína preparado con células pulmonares de embrión humano infectadas por herpes simple. Cuando un virus de esta clase infecta una célula sensible, el virus pierde la cubierta y la coraza y queda desnudo. Ello permite al ácido nucleico del virus desnudo (DNA) programar la síntesis de polipeptidos a través del RNA mensajero y actuar como -

plantilla para la síntesis del nuevo DNA del virus. La preparación de la vacuna supone que los polipéptidos son inmunogénicos, pero no dañinos a la persona, mientras que las partículas o el DNA virales no contribuyen a la protección inmunológica y representan un riesgo innecesario. Los componentes de la célula huésped, por ser humanos son inocuos.

La vacuna primero se probó en un gel de inmunodifusión frente a antiseros que habían sido preparados contra el virus tipo 2 para confirmar la presencia de varios antígenos inmunoprecipitantes específicos del virus, - incluido un antígeno que se sabía era importante en la estimulación de anticuerpos neutralizantes en las personas vacunadas o que habían sufrido la infección. Esto estimuló el desarrollo de anticuerpos neutralizantes en los sueros.

IX.- CONCLUSIONES

El herpes simple es una enfermedad muy diseminada que tiende muy frecuentemente a las recaídas.

Una de las características principales de este virus es la latencia, - por esta causa el Cirujano Dentista, debe tener precaución en el manejo de pacientes con lesiones activas, ya que esta enfermedad es altamente contagiosa, pues se ha demostrado la persistencia durante determinado tiempo; - de herpes virus en la flora bucal de los posconvalescientes después de la desaparición de manifestaciones clínicas. El uso de mascarilla podrá disminuir el contacto con la saliva contaminada o la lesión.

Existen diversos tratamientos contra el herpes simple; pero son eficaces en los inicios de la enfermedad, aunque ésta sana por sí sola con el uso de alguno de estos favorecerá la rápida cicatrización además de lo antiestético que resulta; aparte de todo, una lesión de este tipo, cuando se localiza en los labios; y la sintomatología tan agresiva que presenta cuando éste se puede encontrar en el paladar, impidiendo la alimentación incluso hasta hablar. Por eso debe atacarse el inicio, como se dijo anteriormente y así evitar también, de alguna manera la recidiva con la consiguiente desencadenación de otras complicaciones.

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

- 1.- Cabrini L. Rómulo
Anatomía Patológica
Editorial Mundí, S.A.I.C. y F" . México, 1980.
- 2.- Leonhardt H.
Histología, Citología y Microanatomía Humanas
Salvat Editores, Barcelona España, 1975.
- 3.- Robbins L. Stanley
Tratado de Patología
Editorial Interamericana, 3a. Edición, México, 1973.
- 4.- Shafer G. William
Tratado de Patología Bucal
Editorial Interamericana, 1979, México.
- 5.- Spectrum 1608/0
Continúa la lucha contra el Herpe
Información Científica y Tecnológica 1981 49 (3)
- 6.- Zegarelli V. Edward
Diagnóstico en Patología Oral
Salvat Editores, México, 1978.
- 7.- B. Wahren, A Novel Method for determining the sensitivity of Herpes Simplex Virus to antiviral compounds.
Journal of Virological Methods, 1983 6 (3)
- 8.- Bonnie, Bean. Acyclovir in the treatments of herpes virus infections. Postgraduate Medicine. 1983 73 (3)
- 9.- Correl RW. Painful, recurrent vesiculoulcerative lesions on the hard palate. Journal American Dental Assoc., 1983. 106 (1)
- 10.- Dewitt T. Sodium. Hypochlorite in the treatment of Herpes simplex virus infections. Cutis, 1983 31 (3)
- 11.- E.K. Edwards Jr. Herpes Simplex An usual Presentation. Cutis 29 (1982).
- 12.- Gerald J. Lancz. A simple and rapid test for the identification of Clinical Herpes Simplex virus isolates. Journal of Medical Urology, 1982 10 (1)
- 13.- Harry Openshaw. Recurrence of Herpes Simplex Virus after Dental Extraction. The Journal of Infections Diseases, 1982, 146 (5).
- 14.- Lowell E. Schnippex. Enhanced survival of ultraviolet irradiated herpes simplex virus in cells exposed to antiviral agents. Mutation Research, 1983 116 (2).

- 15.- L'ynn C. Goldstein. Monoclonal Antibodies to Herpes Simplex Viruses: Use in Antigenic typing and Rapid Diagnosis. The Journal of infections Diseases. 1983 147 (5)
- 16.- Martin B. Kleiman. Oral Herpes virus infections in Nursery Personal: Infection Control Policy . Pediatrics 1982. 70 (4)
- 17.- Ronald Turnex. Shedding and Survival of Herpes Simplex Virus from "Fevex Blisters". Pediatrics, 1982 70 (4)