

Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE ODONTOLOGIA



INMUNIDAD Y SU RELACION CON EL VIRUS HERPES ZOSTER

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
CIRUJANO DENTISTA
P R E S E N T A:

ANGEL BERNARDO MEZA LOPEZ

MEXICO, D. F.

1983



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.

PROLOGO .

Durante toda mi carrera que ha sido en la Facultad - de Odontología me he dado cuenta de que los virus en boca así- como en todo el organismo provocan grandes males los cuales -- los estudiantes sobre todo de los ultimos semestres de la ca-- rrera de Cirujano Dentista desconocen hasta cierto grado las - manifestaciones y afecciones que pueden desencadenar de leves- a graves por lo tanto también se desconoce el tratamiento y -- diagnostico que a nivel bucal se presentan durante y después - de un ataque de virus.

De todo lo anterior se deriva esta tesis la cual trata de resaltar la importancia clinica que realmente tienen los virus en nuestra practica diaria.

INTRODUCCION .

El presente es un trabajo basado en investigación bibliografica y se encamina a determinar la importancia de los virus en nuestra practica diaria .

Se ha descuidado un poco el estudio de este tipo de afecciones pues se ha llegado a comprobar que los virus se hallan presentes en algunas neoplasias malignas que padece el hombre llegando a provocar serias dudas con respecto a la naturaleza de estos padecimientos pero no se descarta la posibilidad de que son agentes virales tengan una intima relación con las neoplasias motivado por lo anterior he redactado este trabajo que consta de 5 capítulos durante los cuales se habla de inmunidad se habla también de virus se les clasifica y se enumeran algunas de sus características .

Nota Importante .

Se observaran números encerrados entre parentesis en numeración de 1 en adelante en cada capítulo número que indica la obra de donde fueron tomados dichos parrafos durante la investigación .

Bibliografía .

Cuya referencia se hace al final en el apendice incluido .

INDICE .

PROLOGO

INTRODUCCION

CAPITULO I

| | |
|--|----|
| INMUNIDAD (RELACIONADO CON LA MUCCSA Y PIEL) | I |
| GENERALIDADES | I |
| INMUNIDAD HUMORAL | 13 |
| INMUNIDAD CELULAR | 19 |

CAPITULO II

| | |
|---------------------|----|
| VIRUS | 22 |
| GENERALIDADES | 22 |
| CLACIFICACION | 26 |
| DUPLICACION | 27 |

CAPITULO III

GENERALIDADES

CAPITULO IV

| | |
|---|----|
| HERPES ZOSTER | 45 |
| PROPIEDADES GENERALES | 45 |
| TIPO DE ACIDO NUCLEICO | 45 |
| REACCIONES A AGENTES FISICOS Y QUIMICOS | 45 |

| | |
|--|----|
| ANTIGENICIDAD | 45 |
| PATOGENIA Y PATOLOGIA | 45 |
| INMUNIDAD EN EL HOMBRE | 48 |
| EPIDEMIOLOGIA Y CONTROL | 48 |
| CAPITULO V HERPES ZOSTER ENFERMEDAD . | |
| DEFINICION | 50 |
| ETIOLOGIA | 50 |
| ANATOMIA PATOLOGICA | 51 |
| SINTOMATOLOGIA Y DIAGNOSTICO CLINICO | 53 |
| DIAGNOSTICO DE LABORATORIO | 55 |
| DIAGNOSTICO DIFERENCIAL | 56 |
| TRATAMIENTO | 56 |
| CAPITULO VI | |
| PREVENSION CONTRA LAS INFECCIONES VIRALES | 59 |
| TACTICAS | 59 |
| VACUNAS INMUNIZACION PASIVA | 62 |
| VACUNAS INMUNIZACION ACTIVA | 60 |
| NEUTRALIZACION DE LOS VIRUS CON INMUNOGLOBULINAS | 63 |
| PROFILAXIS Y TERAPEUTICA CON FARMACOS | 63 |
| TIOSEMICARBAZONAS | 64 |
| RIFANPIN | 66 |
| AMANTADINA | 67 |
| YODOSESOXIURIDINA | 67 |

| | |
|------------------------------|----|
| ARABINOSIDO DE CITOSINA..... | 69 |
| INTERFERON..... | 72 |
| PRODUCCION..... | 72 |
| NATURALEZA..... | 73 |
| MECANISMOS DE ACCION..... | 74 |
| APLICACIONES CLINICAS..... | 75 |

CAPITULO I

INMUNIDAD

En este capítulo definiremos el concepto de inmunidad, para luego mencionar los mecanismos de resistencia inespecífica y específica respectivamente, de los cuales depende principalmente la respuesta del huésped.

La inmunidad es la capacidad que tiene un organismo para resistir a las infecciones la cual puede ser: (1)

| | | |
|-----------|------------------------|---|
| | (innata) | (a) Barreras anatómicas y químicas |
| 1 | De especie (congénita) | (b) Edad, estado fisiológico del cuerpo (3) |
| INMUNIDAD | (2) | (c) Constitución genética. |
| | a) Natural | Activa |
| 2 | Adquirida | b) Artificial Pasiva |

1.- De especie (innata).- Cuyo mecanismo se desconoce (4) pero que es propia de toda una especie, que obedece a la constitución de la misma, e interviene en una infección primaria antes de que se desarrolle la inmunidad adquirida (5). En seguida se mencionan algunos de los factores del huésped -- que forman parte de la inmunidad innata:

a) Barreras anatómicas y químicas.- La piel y las -

esteroides corticosuprarrenales, tal vez porque éstos en cuestión inhiben la respuesta inflamatoria inespecífica, además de la respuesta inmune específica, por ejemplo a los virus; dejando a los huéspedes expuestos a enfermedades virales más frecuentes y más graves que a los individuos normales (7).

c) Constitución genética.- Esta es de importancia fundamental para establecer la resistencia contra ciertos microorganismos (virus) por ejemplo: Algunos grupos raciales difieren marcadamente en cuanto a sensibilidad a enfermedades como fiebre amarilla y sarampión (8).

2.- Inmunidad adquirida.- Que significa que un individuo, el huésped, entra en contacto con un microorganismo patógeno, el cual estimula la producción de ciertas sustancias específicas en el organismo del huésped; si el huésped posteriormente vuelve a entrar en contacto con el mismo microorganismo, las sustancias neoformadas en el huésped (anticuerpos), de alguna manera los destruirán. (9).

La inmunidad adquirida a su vez puede ser:

a) Natural.- Cuyo mecanismo es el siguiente: El --

primer contacto del huésped con el (antígeno) microorganismo, puede producirse al contraer cierta enfermedad, después de la cual el huésped está en condiciones de resistir la reinfección por el mismo microorganismo. (10)

b) Inmunidad artificial.- Que a su vez puede ser activa o pasiva y cuyo mecanismo es el siguiente: El primer contacto con el antígeno puede producirse en forma artificial, -- mediante la inyección de microorganismos vivos, atenuados, -- muertos o de sus productos en el huésped, en este caso la in-
munidad resultante se llama activa, mientras que si la inmu--
nidad es consecuencia de la introducción de anticuerpos preformados en otro huésped se habla de inmunidad pasiva. (11)

La resistencia del huésped a las infecciones por mi-
croorganismos (virus) es un fenómeno complejo, en el cual par-
ticipan todos los mecanismos inespecíficos de resistencia que-
se manifiestan en ocasión del primer contacto con el antígeno-
(virus), así como los mecanismos específicos que entran en jue-
go durante la infección y en caso de exposiciones ulteriores -
al mismo antígeno. (12)

En seguida estudiaremos los mecanismos de resisten-

cia inespecífica del huésped, los cuales engloban a las barreras anatómicas y químicas, edad y estado fisiológico del pa--ciente, constitución genética, inflamación e interferón; las tres primeras ya han sido tratadas cuando se habló de inmunidad innata o de especie por lo que nos avocaremos al estudio de las dos restantes.

Inflamación.- Los virus que logran crear una infec--ción desencadenan algún componente de la respuesta inflamato--ria. Los fenómenos sucesivos de la inflamación que intervienen en la defensa del huésped comprenden: a) Acumulación temprana - de neutrofilos, que desemboca en un aumento local de la utili--zación de oxígeno y de la producción de ácido. b) Formación de una red de fibrina en los tejidos. c) Aumento del escape de --líquidos de los vasos; y d) Finalmente acumulación extravas--cular de macrófagos y linfocitos. En conjunto estas respuestas pueden evitar la diseminación del virus, diluir los factores -tóxicos, y dar lugar a sustancias antivirales, que pueden ac--tuar dentro o fuera de las células. Estos factores, los meta--bolitos ácidos, el aumento de la temperatura (fiebre) y descen--so del P.H. y los potenciales oxidorreducción en los tejidos -representan condiciones ambientales desfavorables, para la du-

plicación de la mayor parte de los virus. Por lo tanto la --
 respuesta inflamatoria suele ser benéfica para el huésped, al
 limitar la infección. En cambio una respuesta inflamatoria -
 demasiado intensa puede formar parte de la patogenia de la en
 fermedad (13).

Interferón.- Se dice que el sistema del interferón
 representa uno de los elementos más importantes de la defensa
 inespecífica del huésped contra las infecciones virales se --
 habla de un "sistema del interferón" pues, cabe dividirlo -
 en varios componentes. El interferón está representado por -
 una o varias proteínas producidas y liberadas por las células
 después de una infección viral, y también en respuesta a - -
 ciertos estímulos no virales. El interferón no resulta anti-
 viral de manera directa, en sí, sino que reacciona con las
 células todavía sanas, en las cuales da lugar a la síntesis
 de una "proteína antiviral" activa contra los virus. (14)

No se sabe mucho sobre el interferón pero algunas -
 investigaciones recientes hacen pensar que la proteína antivi
 ral podría bloquear, bien sea la transcripción, bien sea la
 traducción específicas del virus. El interferón posee un es-
 pectro antiviral amplio y actúa en grados variables contra --

virus pertenecientes a casi todos los grupos principales. Por lo tanto la invasión de las células por virus no patógenos podría protegerlas contra virus patógenos, aunque no tengan relación con los primeros. (15)

El interferón desarrolla un papel muy importante: -

1) Durante el establecimiento de la infección viral. 2) Durante la diseminación del virus. 3) Durante la recuperación-- después de una infección viral establecida.

1) Durante el establecimiento de la infección viral el interferón es el primer mecanismo de defensa que se manifiesta después de la infección primaria de las células, en el lugar mismo de la inoculación. Probablemente no se inhibe la multiplicación del virus en las células infectadas inicialmente, -- pero al sintetizarse y liberarse interferón, difunde hasta -- las células vecinas en las cuales produce o induce la produc-- ción de proteína antiviral. Por lo tanto las células más cercanas a las células productoras de interferón son las que presentan la resistencia más notable al virus. Si el interferón logra evitar o limitar la infección viral en el lugar de la -- inoculación, no habrá diseminación hasta focos lejanos, o será mínima. Por lo tanto la intervención precoz del interferón --

puede ser muy importante para la evolución ulterior de una infección viral.

2) Papel del interferón en la diseminación del virus.- En las infecciones virales generalizadas el virus puede difundirse a partir del foco primario de infección, utilizando la sangre o la linfa, o recurriendo a las propias células infectadas. Pocas horas después del inicio de la viremia, hay interferón en el suero y esta sustancia alcanza rápidamente los órganos blanco, donde puede proteger a las células contra la implantación del virus transportado por la sangre. Las células del sistema linforreticular, incluyendo a los linfocitos y macrófagos, sintetizan grandes cantidades de interferón, y cabría esperar que desempeñaran un papel importante en la lucha contra la generalización de la enfermedad viral (16).

Cabe hacer la aclaración que las células de la serie linfoide, no solo pueden producir interferón, sino que también son parte de la respuesta inmune específica. Por lo tanto estas células constituyen un puente entre los sistemas inmunes específicos celular y humoral y el sistema inespecífico del interferón (17).

3) El interferón en la recuperación después de una infección viral establecida.- Sin lugar a dudas interviene de manera importante en la recuperación, pero es probable que la causa principal de la desaparición del virus, incluso en un huésped que no goce de inmunidad previa, sea la inmunidad-específica adquirida durante la infección.

Si se comparan las respuestas de interferón y de anticuerpos, se ve claramente que ambos fenómenos son complementarios. El interferón comienza a formarse a las pocas horas de la infección, y actúa dentro de las células, donde bloquea la duplicación viral y la invasión de células vecinas pero no ejerce ningún efecto sobre los virus libres; en cambio los anticuerpos se producen más tarde en lugares alejados del órgano blanco, y son capaces de suprimir el poder infectante de los virus extracelulares, siendo probable que una sola molécula de anticuerpo pueda neutralizar una partícula viral, -- una cantidad incluso pequeña de anticuerpos circulantes puede facilitar la desaparición del virus una vez establecida la viremia (18).

Existen además de los ya mencionados, otros mecanismos

mos de resistencia inespecífica a los virus, que dependen de las células, a los cuales llamaremos "factores de la resistencia celular a los virus" y mencionaremos a dos que son -- los más importantes.

a) Necesidades respecto a focos receptores.- Algunos virus requieren focos receptores específicos sobre la célula, donde habrán de fijarse. Por lo tanto las células que carecen de dichos receptores son resistentes a estos virus. - Por ejemplo: la diferencia de focos receptores entre las células de una especie a otra (19).

b) Células huésped refractarias.- Puesto que los virus utilizan los sustratos, las fuentes de energía y los organelos de las células huésped para sintetizar macromoléculas virales, las células que carecen de los componentes necesarios para dicha síntesis son "refractarias" (o sea, no -- permiten la multiplicación de los virus, aún cuando se fijan a las células y penetren en su interior). Ejemplo: los linfocitos pequeños suelen ser refractarios; en cambio los linfocitos grandes, que son células activadas, permiten el desarrollo de diversos virus (20).

Mecanismos de resistencia específica.

La inmunidad específica parece resultar de la acción recíproca de los antígenos y de las células mononucleares que circulan en la sangre y en la linfa (21). Lo que nos hace profundizar en el tema descubriendo que algunos mecanismos de la inmunidad específica dependen de anticuerpos humorales, y otros de células inmunes. Ambos se basan en la intervención de linfocitos pequeños, que provienen de células primitivas de la médula ósea. Se piensa que estas células primitivas se diferencian para dar lugar a dos poblaciones distintas de linfocitos cuando menos; los linfocitos dependientes del timo (células T), cuya función normal exige la existencia de un timo intacto activo, y los linfocitos procedentes de médula ósea (células B), cuyo desarrollo es independiente de la presencia del timo aunque en ciertos casos se requiere la intervención de células T. Puesto que los linfocitos B y su descendencia (células plasmáticas) sintetizan anticuerpos humorales, cualquier trastorno del sistema de células B tendrá como consecuencia una deficiencia de la síntesis de anticuerpos humorales.

En tanto el sistema de células T cumple 2 funciones:

- 1) Es necesario para el desarrollo de la inmunidad-

debida a células.

2) Los linfocitos que dependen del timo brindan a los linfocitos B el estímulo que necesitan para producir anticuerpos en respuesta a ciertos antígenos "dependientes del timo". Por lo que un defecto del sistema de linfocitos T desembocará en deficiencia de la inmunidad, tanto humoral como debida a células contra los antígenos que han sido llamados dependientes del timo (22).

También debemos destacar el hecho de que las células circulantes en la sangre que son parte de su material forme son de gran importancia pues aunque las células linfoides derivadas embriológicamente, como ya se sabe, del timo o de la médula ósea desempeñan un papel principal en la adquisición de la inmunidad específica, un paso inicial del combate o "Tratamiento del antígeno", parece ocurrir en el fagocito mononuclear, el monocito de la sangre o el macrófago de los tejidos, el cual hace entonces que el antígeno sea más fácilmente reconocible a las células linfoides. (23)

Con lo dicho anteriormente determinamos que existe un dualismo básico que parece gobernar la batalla contra el --

antígeno así como la función del sistema linfático, mostrándonos además que las células T y B que se encuentran en la sangre así como en los tejidos linfáticos periféricos, median respectivamente a la inmunidad celular y la inmunidad humoral de las que hablaremos a continuación (24).

Inmunidad humoral.- Durante las infecciones virales, y después se producen en el huésped anticuerpos específicos, - una prueba contundente de la importancia de los anticuerpos humorales es el hecho de que las globulinas gamma inmunes, administradas pasivamente protegen contra la infección o reducen la gravedad de una infección existente (25). La génesis de los anticuerpos inmunoglobulínicos específicos, se halla en la progenie de un segundo tipo de célula linfoide, la célula precursora de los anticuerpos (célula B) derivada como ya se sabe, de la médula ósea (26), y se sabe que las células B pueden aumentar su capacidad sintetizadora por ulterior diferenciación en células plasmáticas, clonas de las cuales secretan específicamente grandes cantidades de anticuerpo de alguna de las clases de inmuno-globulinas IgG, IgA, IgM, IgD, e IgE, las que se unen al antígeno extraño produciendo su precipitación, lisis, fagocitosis o inactivación (27).

A continuación describiremos la actividad y/o cualidades de las inmunoglobulinas mencionadas:

La clase IgM incluye las moléculas de Ig de mayor tamaño y corresponde a los primeros anticuerpos que se producen después del contacto primario con el antígeno, las cifras de estos anticuerpos en caso de contacto secundario con el antígeno no suelen ser más altas que las que se producen en el momento del contacto primario (28), y se ha investigado que los anticuerpos de tipo IgM presentan una mayor actividad de fijación de complemento (29); por lo tanto, revisten una especial importancia en cuanto a la destrucción, con intervención del complemento, de las células infectadas por el virus, y tal vez, también en la destrucción de algunos virus provistos de envolturas. Este tipo de Ig no puede atravesar la barrera placentaria, no obstante el feto puede producir anticuerpos pertenecientes a esta clase de inmunoglobulinas durante el segundo trimestre del embarazo (30).

Los anticuerpos de la clase IgG explican la mayor parte de la actividad antiviral del suero, y la eficacia de las vacunas muertas que dependen en gran parte de la formación de estos anticuerpos. Una propiedad biológica fundamental de

la IgG es que puede atravesar la barrera placentaria, por consiguiente los recién nacidos están dotados de anticuerpos sintetizados por el organismo materno que los protegen contra muchas infecciones (virales) durante el período neonatal crítico, en el cual los mecanismos productores de anticuerpos del niño son relativamente ineficaces. La mayor parte de los anticuerpos IgG puede fijar el complemento, (en menor proporción que la IgM), que parece ser indispensable para la neutralización de ciertos virus y para la citólisis, mediante anticuerpos de las células infectadas por los virus (31). Se ha descubierto últimamente, que se sintetizan localmente, en las superficies secretorias pequeñas cantidades de IgG e IgM, que se liberan en las secreciones externas (32).

En el moco y otras secreciones externas y también en el suero se encuentran anticuerpos de la clase IgA (33). Mediante la investigación se descubrió que existe una cantidad relativamente alta de la variedad secretoria de IgA en diversas secreciones, incluyendo las de la mucosa bronquial, vías urinarias y glándulas salivales, lagrimales y mamarias. La IgA secretoria presenta propiedades estructurales y funcionales distintas de las que caracterizan a la IgA del suero (34).

Esta producción local de IgA secretoria indica que las células productoras de anticuerpos también son estimuladas localmente por el antígeno (35), y se ha observado que las -- vacunas inactivas que se administran por vía parenteral, son -- capaces de iniciar la producción de anticuerpos séricos pero -- resultan relativamente ineficaces en cuanto a síntesis de IgA -- secretoria (36). La necesidad de una estimulación local de -- las células plasmáticas, inició investigaciones acerca de nue- -- vos métodos para inducir la producción de anticuerpos secreto- -- rios IgA, con fines de inmunoprofilaxia, por ejemplo: La -- aplicación local directa en las vías respiratorias de la vacu- -- na de la influenza, logra una mayor producción de anticuerpos -- secretorios y una mayor protección (37).

Hemos mencionado todo esto con respecto a la IgA, de- -- bido a que en años recientes, se ha demostrado que los anticuer- -- pos secretorios desempeñan un papel importante en la protección -- del huésped contra los virus, y en particular contra aquellos -- que producen infecciones localizadas.

La clase IgD de las inmunoglobulinas fue descubierta -- en un paciente con mieloma múltiple; más tarde se confirmó la --

existencia de cifras bajas de IgD en el suero de individuos - normales, y se desconoce a la fecha el papel biológico de esta inmunoglobulina.

Existen anticuerpos de la clase IgE en la fracción - de globulinas B del suero. La reacción de Prausnitz-Kustner - demuestra la presencia de estos anticuerpos.

Al igual que la IgA la IgE se produce en las vías -- respiratorias y en el intestino, y se encuentra en las secre-- ciones externas. Aún no se ha podido establecer con certeza, - el papel que desempeñan los anticuerpos de la clase IgE en las infecciones virales pero existen pruebas indirectas de la inter-- vención de los anticuerpos IgE en las infecciones virales ta-- les como las observaciones realizadas en niños que sufren ata-- xia-teliangectacia que es una de las enfermedades de deficien-- cia inmunológica (38).

| Glicoproteínas Ig | G | A | M | D | E |
|---|--|---|---|-------------------------------|--|
| Datos generales | Más | Piel-Mucosas/ Secreciones | Pesada | Poco se sabe | Alergia Atópica |
| % | 80% | 16% | 4% | 0.0001% | 0.00003% |
| Vida media en días | 23 | 5.8 | 5.1 | 2.8 | 2.4 |
| Paso a través de placenta | + | - | - | - | - |
| Aglutinación | ++ | + | +++ | ? | ++ |
| Dist.intravascular/ Propiedades inmu- nológicas | 45% Respuesta/ secundaria/ | 42% Abundante en secreciones | 76% actúa /Respuesta/ primaria | 75% ? | 51% aumenta en/ parasitosis/ intestinales/ y anafilaxia/ |
| Actividad in vivo | Antibacteriana/ Antitóxico Antiviral | Antibac. Antivirus Respiratorios/ Coproanticuer pos | Antibact. /Antiviral /Antigru- pos | Anticuerpo Antinúcleo / | Reargina Anticuerpo / |

(39)

Cuadro tomado de las conferencias expuestas por el Dr. Carrada Bravo en noviembre de 1978, perteneciente al departamento de patología y diagnóstico del Centro Médico - La Raza.

Inmunidad celular.- Esta variedad de inmunidad se debe a células y no a anticuerpos humorales, (40). El sistema inmunitario celular constituye un mecanismo importante de vigilancia y rechazo de células extrañas o de células del huésped portadoras de alteraciones antigénicas, así como también interviene en la eliminación de parásitos intracelulares. Aún no logra establecerse la intervención exacta de la inmunidad por células en la inmunidad viral: pero en muchas infecciones virales no citolíticas pueden existir antígenos virales en las membranas celulares, bien sea a consecuencia de incorporación de los antígenos dentro de la membrana, bien sea a consecuencia de la liberación progresiva de partículas virales a través de la membrana. Se piensa que los fenómenos de origen celular logran en forma muy satisfactoria la destrucción de estas "células blanco" alteradas del huésped suprimiendo así la duplicación del virus.

El sistema inmunitario debido a células requiere la intervención de linfocitos provistos de una sensibilidad específica (células T) y de macrófagos activados.

Evidentemente, la primera etapa en las actividades -

efectoras del linfocito T inmune ha de ser la identificación - del antígeno extraño sobre la superficie de la célula blanco, - lo que supone la existencia de receptores de tipo anticuerpo - sobre los linfocitos provistos de esta característica especial. El linfocito establece una interacción con los antígenos de la célula blanco, el resultado final es la destrucción de ésta.- Durante este fenómeno las células T interesadas se transforman en blastos, y liberan linfoquinas, que atraen por quimiotac-- tismo otros linfocitos, así como macrófagos. Los linfocitos - y los linfocitos B de la inmunidad específica pueden también - producir interferón y anticuerpos, respectivamente, una vez - que han reaccionado con los antígenos. La intervención de un mayor número de células representan un mecanismo de amplifica-- ción para la producción local de interferón y tal vez de anti-- cuerpos específicos; el interferón junto con los anticuerpos-- circulantes o citófilos que se producen localmente en el foco infectado, podrían proteger los macrófagos y demás células, - con lo cual ayudaría a localizar la infección.

Otra posibilidad es que los anticuerpos citófilos -- producidos localmente se fijan a la superficie de los macrófa-- gos, aumentando su capacidad de destruir células infectadas --

o "viriones".

Las linfocininas que ejercen la atracción quimio--táctica sobre los macrófagos podrían además intervenir en su "activación". Los macrófagos activados presentan una mayor capacidad fagocitaria y digestiva y cabe pensar que podrían converger hacia las células blanco infectadas y tal vez destruirlas antes de que tuviera lugar la maduración y la liberación del virus.

La importancia relativa de los anticuerpos de la -- inmunidad debida a células y del interferón depende en parte de la naturaleza de la interacción entre el virus y la célula huésped, y en parte de los mecanismos que forman la base de la patogenia de la enfermedad. En las infecciones citolíticas que se acompañan de viremia y en las infecciones de las superficies epiteliales, es probable que los anticuerpos y el interferón resulten más importantes que la inmunidad debida a células. En cambio las respuestas inmunes por células parecen desempeñar un papel predominante en las infecciones no citolíticas en cuyo caso la membrana celular muestra alteración antigénica, y la principal vía de diseminación en el paso de virus de una célula a otra (41).

CAPITULO II

VIRUS

La palabra virus es de origen latino, solía usarse para designar un veneno o un agente nocivo. Antes del descubrimiento de los virus filtrables, la palabra virus se utilizaba con frecuencia para designar cualquier microbio infectante, sin importar de qué naturaleza (1). En general se atribuye a Iwanowski el título de padre de la ciencia de la virología por haber descubierto en 1892 el virus del mosaico del tabaco (2). -- Después de este descubrimiento se han llevado a cabo estudios minuciosos los cuales nos dicen que los virus son los agentes infecciosos más pequeños (20-300m de diámetro) que contienen una molécula de ácido nucleico (RNA ó DNA) como genoma. El ácido nucleico se encuentra recubierto por una envoltura proteica y toda la unidad infecciosa se denomina virión. El virión se autoduplica sólo en células vivientes (3).

Actualmente no existe una definición satisfactoria de lo que es un virus, pero ya se ha llegado a la conclusión de que, los virus son parásitos intracelulares obligados que contienen DNA o RNA; utilizan los sistemas de síntesis de la cé--

lula para la duplicación de la partícula infectante llamada -
virión (4). Aún no se sabe cómo es que los virus llegaron a
ser parásitos intracelulares, pero es probable que los diversos
grupos de virus surgieron por una evolución paralela más-
que por degeneración de un antecesor común complejo. El he--
cho de que diversos organelos del citoplasma contienen DNA --
funcional, que sirve de molde para la síntesis de RNA mensajero
(mRNA) y encierra un código correspondiente a una proteína,
hace pensar que el DNA de dichos organelos procedió inicialmente
del DNA nuclear y adquirió la capacidad de duplicarse en --
forma autónoma. Es posible que la etapa siguiente de esta evolución
haya dado origen a los progenitores de los diversos grupos
de virus de DNA (5).

Paralelamente los virus de RNA podrían haber derivado
de sistemas celulares de duplicación de RNA. En determinados
casos el mRNA celular podría haber adquirido la capacidadde
iniciar su propia duplicación. Al respecto se encontró - -
RNA de doble filamento en diversas especies de células anima--
les no infectadas; pero no pudo descartarse la presencia, endichas
células, de un virus de RNA latente. Otra posibilidad
sería que los virus de RNA procediesen de virus de DNA, en --

los cuales el mRNA, habría adquirido la propiedad de autoduplicación, eliminando así la necesidad de transcripción a partir del DNA. (6).

A continuación se mencionan algunas definiciones útiles en virología, que servirán para complementar y hacer más-entendible este trabajo:

Cápside.- Es la envoltura proteica simétrica que encierra al ácido nucleico genoma.

Nucleocápside.- La cápside junto con el ácido nucleico encapsulado.

Unidades estructurales.- Los bloques básicos de la estructuración de la cápside. (Estos pueden ser polipéptidos-individuales).

Capsomeros.- Unidades morfológicas que se observan con el microscopio electrónico sobre las superficies de las partículas virales isométricas (aquellas con simetría cúbica). Representan agregados de unidades estructurales las cuales juntas forman la cápside.

Virión.- La partícula viral completa infectante, que

en algunos casos (Adenovirus, papovavirus, picornavirus), puede ser idéntica con la nucleocápside. En los viriones más complejos (herpes virus mixovirus), ésta incluye a la nucleocápside más una envoltura circundante.

Seudoviriones.- Durante la autoduplicación viral a veces la cápside, envuelve al ácido nucleico del huésped en lugar de envolver al ácido nucleico viral tales partículas se semejan a partículas virales ordinarias cuando se observan con el microscopio electrónico, pero no se autoduplican. Los seudoviriones contienen el ácido nucleico "erróneo".

Estructura primaria del ácido nucleico.- Por estructura primaria se entiende la sucesión seriada de bases en la cadena del ácido nucleico.

Estructura secundaria.- Esta se refiere a la configuración espacial de la cadena completa del ácido nucleico, ya sea que se refiera a la conformación de tira aislada, doble circular, lineal, ramificada o unidireccional.

Estructura terciaria.- Otros elementos de detalle espacial fino de la hélice, o sea la presencia de sobreenrollado, puntos de ruptura, soluciones de continuidad, de lesión,-

concatenación, regiones de separación de las tiras, etc.

Transcripción.- Mecanismo por medio del cual la información específica cifrada en una cadena de ácido nucleico - se transmite al RNA mensajero.

Traducción.- Mecanismo por medio del cual una su--cesión seriada de bases particulares en un ácido nucleico da--por resultado la producción de una sucesión específica de aminoácidos en una proteína (7).

La clasificación de los virus ha sido un problema - latente durante mucho tiempo, pues no se apega como otras -- clasificaciones, a las relaciones existentes entre los gru--pos de organismos desde los puntos de vista de la evolución - y la filogénesis. Por desgracia la nomenclatura viral que se utiliza en la actualidad es el resultado de la aplicación personal, por cada investigador de nombres diversos a los virus - que se iban encontrando sin intento global por lograr una clasificación sistemática (8). Unos deben su nombre al lugar - donde fueron aislados por primera vez, ejemplo: virus de -- coxsackie Nueva York; otros al incorporar, al nombre del virus, la enfermedad que produce, ejemplo: virus de la polio;

otros más a la naturaleza de la enfermedad producida y al sistema de órganos afectados con más frecuencia, ejemplo: entre los virus dermatrópicos se encuentran: los del sarampión, de la viruela y del herpes, en tanto que los virus de la polio y la encefalitis equina se clasifican virus neurotrópicos (9). Y aunque dichos sistemas de clasificación resultan útiles para ligar ciertos virus con algunos síndromes específicos, no han sido efectivos, pues no toman en cuenta las grandes variaciones en cuanto a las características de los virus individuales dentro de un mismo grupo, ni el hecho de que los virus pueden duplicarse en muchos tejidos diferentes sin producir enfermedad clínica (10). En la clasificación más utilizada los virus se dividen en 2 grupos principales. Los ribovirus y los desoxirribovirus según la variedad de ácido nucleico que contiene el virión (11).

Los criterios que se utilizan para fragmentar estas dos divisiones en los principales grupos de virus son los siguientes:

- 1) Simetría de la nucleocapside.
- 2) Presencia de una envoltura o su falta.
- 3) Número de filamentos del ácido nucleico.

- 4) Tamaño y forma del virión.
- 5) Número de capsomeras en los virus icosaédricos - y diámetro en la espiral de los virus helicoidales. (12)
- 6) Susceptibilidad a los agentes físicos y químicos especialmente al eter.
- 7) Propiedades inmunitarias.
- 8) Métodos naturales de transmisión.
- 9) Huésped, tejido y tropismos celulares.
- 10) Patogeneidad incluyendo la formación de cuerpos de inclusión.
- 11) Sintomatología. (13)

Según estos criterios o propiedades descritas en orden de preferencia e importancia, los principales virus dentro de los grupos más importantes quedan clasificados como sigue:

- 1) PAPOVAVIRUS
 - a) Virus del papiloma
 - b) Virus del polioma
 - c) Virus vacuolizante del simio.
- 2) ADENOVIRUS
- 3) PARVOVIRUS

- a) Virus "satélites" de adenovirus
 - b) Virus H-1 y H-3
- 4) VIRUS DE HERPES
- a) Herpes simple. (vesículas de fiebre, cancer de cuello uterino)
 - b) Varicela-Zoster. (Varicela zona)
 - c) Citomegalovirus. (Enf. de inclusiones citomegálicas)
 - d) Epstein-Barr. (Linfoma de Burkitt, mononucleosis)
 - e) Virus B. (mielitis ascendente).
- 5) VIRUS DE VIRUELA
- a) Viruela
 - b) Vaccinia.
 - c) Molusco contagioso
 - d) Orf.
- 6) PICORNAVIRUS
- a) Virus de la poliomiелitis
 - b) Virus coxsackie
 - c) Virus ECHO
 - d) Rinovirus

- 7) DIPLORNAVIRUS
 - a) Reovirus
 - b) Orbivirus
- 8) TOGA VIRUS (ARBOVIRUS)
 - a) Virus de la encefalitis oriental y occidental (equina)
 - b) Virus de la encefalitis de San Luis.
 - c) Virus de la fiebre amarilla.
 - d) Virus de la encefalitis de California.
 - e) Virus de la rubeola.
- 9) ORTOMIXOVIRUS (MIXOVIRUS)
 - a) Virus de la influenza.
- 10) PARAMIXOVIRUS
 - a) Virus de la parainfluenza.
 - b) Virus de las paperas.
 - c) Virus sincitial respiratorio.
 - d) Virus del sarampión.
- 11) RABDOVIRUS
 - a) Virus de la rabia
- 12) LEUCOVIRUS (ONCORN AVIRUS)
 - a) Virus de la leucemia y del sarcoma de las -
aves.

- b) Virus de la leucemia y del sarcoma del ratón.
- c) Virus de la leucemia y del sarcoma del gato.
- d) Virus del tumor mamario del ratón.
- e) Virus de la leucemia, del sarcoma y del carcinoma del hombre.

13) ARENAVIRUS

- a) Virus de la coriomeningitis linfocítica.

14) CORONAVIRUS

- a) Virus respiratorio del hombre.
- b) Virus de la hepatitis. (14)

Resulta muy importante comprender los aspectos moleculares de la duplicación viral, tema del que nos ocuparemos a continuación, para así poder comprender la patogenia de las enfermedades virales y los principios que guardan relación con el efecto de los agentes quimioterapéuticos.

Un ciclo normal de duplicación viral, puede dividirse en cinco fases superpuestas parcialmente (15).

- I) Adsorción.
- II) Penetración.
- III) Pérdida de la envoltura.

IV) Biosíntesis.

V) Maduración y liberación.

Los fenómenos que caracterizan cada fase, así como -- la duración del ciclo, varían en función del tipo de ácido -- nucleico que forma el genoma viral, del grupo de virus que se está estudiando, de la temperatura de incubación y de la va-- riedad celular que actúa como huésped. (16)

I) Adsorción.- Para que se inicie una infección, -- el virus debe establecer contacto con las células sensibles y-- fijarse sobre ellas. El contacto inicial entre las partículas virales y las células se debe al movimiento browniano al azar. Las fuerzas que explican la fijación de las partículas vira-- les sobre la membrana celular pueden ser de naturaleza elec-- trostática, ejemplo: Los grupos fosfatos muy ácidos sobre -- la superficie celular establecen interacciones con grupos ami-- no del virus.

El contacto de las partículas virales con la célula no siempre tiene como resultado su fijación. En algunos sis-- temas constituidos por células y virus, existen "focos recep-- tores" sobre la superficie celular, y el virus tiene afini--

dad por dichos focos; las porciones complementarias de los viriones se llaman entonces focos reactivos o focos de fijación del virus (17).

Algunos experimentos realizados, hacen pensar que la interacción del virus con la membrana celular tiene como resultado una reorientación de unidades estructurales de la cápside iniciándose tal vez, la primera etapa de la pérdida de la envoltura, en la cual la partícula viral se volvería sensible a las enzimas proteolíticas celulares (18).

II) Penetración.- Los virus pueden entrar a las células por medio de 4 mecanismos cuando menos:

a) Ciertos virus sufren un fenómeno de fagocitosis que se llama aquí "viropexia".

b) Otros virus pueden entrar a la célula mediante la fusión o interacción de la envoltura viral de lipoproteínas con la membrana celular. Esta fusión tiene como resultado una alteración tanto de la envoltura viral como de la membrana celular en el punto de contacto, y permite que la nucleocápside sin envoltura pueda pasar directamente al citoplasma.

c) En ocasiones, se observa una interacción del virión con los focos receptores de la membrana celular. Se piensa que a nivel de la membrana celular, en su superficie, las enzimas de la célula huésped inician la destrucción de la envoltura, cuya consecuencia es la liberación directa del RNA al interior de la célula. El material restante de la cápside, que sigue unido a la superficie de las células infectadas por gran número de virus, podría inhibir la fijación de otros viriones.

d) Al final, algunos virus entran directamente a las células por penetración del virión entero a través de la membrana celular hasta el citoplasma (19).

III) Pérdida de la envoltura.- Antes de que los ácidos nucleicos del virus puedan duplicarse, y antes de que haya síntesis de proteínas conforme al código propio del virus, es preciso suprimir la envoltura, y la totalidad o una buena parte del material de la cápside alrededor del genoma (20).

Las primeras etapas que desembocarán en la rotura de la cápside, pueden tener lugar durante la adsorción y penetración, y pueden tener como resultado la liberación de RNA

al citoplasma. En otros virus provistos de envoltura, ésta -- desaparece a nivel de la superficie celular, y lo que penetra a la célula es la nucleocápside intacta. La destrucción de la envoltura de ciertos virus (adenovirus) no requiere síntesis -- de proteínas; por lo tanto, las cápsides deben ser destruí-- das por enzimas celulares preexistentes, o por fuerzas físi-- cas. En otros, como ya se mencionó, se lleva a cabo el fenó-- meno de viropexia y en algunos otros casos como en los reovi-- rus, el genoma nunca queda totalmente al descubierto. La cáp-- side externa desaparece y tiene lugar la transcripción dentro-- de las partículas del núcleo que al parecer permanecen intac-- tas durante la totalidad del ciclo de duplicación (21).

IV) Biosíntesis.- El foco de síntesis viral varía-- en función de la composición del virus en cuanto a ácidos nu-- cleicos y del grupo al cual pertenece; pero pueden hacerse -- algunas afirmaciones generales:

a) La mayor parte de los desoxirribovirus sinteti-- zan su DNA, en el núcleo de las células huésped y sus compo-- nentes proteínicos en el citoplasma, (22) con respecto a ésto existe una excepción el virus de la viruela, que sintetiza -- todos sus componentes en el citoplasma.

b) La mayor parte de los ribovirus sintetizan sus componentes en el citoplasma, (23) con una excepción los paramixovirus y los leucovirus, los cuales completan parte de su ciclo de duplicación en el núcleo. (24)

La biosíntesis se lleva a cabo mediante dos pasos principales, la síntesis de proteínas y la transcripción y duplicación de ácidos nucleicos.

1) Síntesis de proteínas.- La duplicación viral, además de requerir la síntesis del ácido nucleico del virión y de las proteínas de la cápside, precisa también de la producción de las enzimas necesarias para catalizar la síntesis de los componentes virales y de las proteínas de maduración que se utilizan para el "ensamble" del virus. Además se necesitan algunas proteínas reguladoras inducidas por el virus, bien sea para inhibir ciertos fenómenos celulares, bien sea para llevar a cabo la síntesis seriada de productos específicos del virus. En algunos sistemas, debe sintetizarse mRNA antes de que pueda producirse proteína específica del virus; en otros, el RNA inicial puede actuar directamente como mRNA.

Las nuevas proteínas que se encuentran después de una

infección viral pueden corresponder al código del virus, o pueden encontrarse en el código del huésped, pero ser inducidas por la presencia del virus. Puesto que los genomas de -- muchos virus no contienen la información genética suficiente para encerrar el código correspondiente a todas las proteínas de nueva síntesis que contienen las células infectadas, es -- preciso concluir que el mRNA necesario para ciertas proteínas inducidas por el virus se transcribe a partir del genoma de -- la célula huésped (25).

Sin embargo, cabe mencionar que en términos generales, la síntesis de proteínas virales sigue el mismo esquema de base que la síntesis normal de proteínas para la célula -- (26).

2) Transcripción y duplicación de ácidos nucleicos.- Los virus pueden dividirse en 6 clases, en función a) del -- ácido nucleico que contienen y b) del mecanismo de transcrip-- ción de los genes (27).

Virus clase I.- Los virus de la clase I poseen un-- genoma constituido por DNA de dos filamentos. El DNA de es-- tos virus se transcribe asimétricamente dando origen a mRNA.- (28).

Virus de clase II.- Los virus de la clase II poseen un genoma constituido por DNA de un solo filamento. El mRNA se transcribe a partir de un intermediario de DNA de 2 filamentos de nueva síntesis. (29)

Virus de clase III.- Los virus de la clase III poseen un genoma de RNA de dos filamentos. El RNA mensajero se produce por transcripción asimétrica del genoma (30).

Virus de clase IV.- Los virus de clase IV son virus de RNA de un solo filamento, cuyo mRNA es idéntico al RNA del virión en cuanto a serie de bases. El RNA inicial puede actuar directamente como mRNA. (31)

Virus de clase V.- Estos virus poseen un genoma de RNA de un solo filamento. La mayor parte del RNA del virión, si no es que todo resulta complementario del mRNA en cuanto a serie de bases. (32)

Virus clase VI.- Estos virus poseen un genoma de RNA de un solo filamento, pero tienen además híbridos de RNA, DNA, y existen variedades de DNA de doble filamento como intermedios del ciclo de duplicación. No ha podido ser bien carac-

terizado el mRNA, pero parece ser idéntico al RNA del genoma - (33).

V Maduración y liberación.- El fenómeno de maduración del virión depende parcialmente del foco donde se duplica el virus, y también de si su nucleocápside posee una envoltura, o no. A continuación se describe la maduración de una -- variedad de virus de RNA y de DNA, con y sin envolturas, y se da un ejemplo de virus de cada categoría. (34)

1) Virus de DNA sin envoltura ejemplo: Adenovirus.

Los elementos polipeptídicos a partir de los cuales se habrán de formar las proteínas del adenovirus se sintetizan sobre los polirribosomas citoplásmicos, y pasan rápidamente al núcleo, donde quedan incorporadas a la cápside y a los componentes internos del virus. Para el ensamble de las proteínas estructurales y el DNA, hasta dar un virus infectante, se requiere la producción de uno o varios factores de maduración ricos en arginina. Los viriones se acumulan en el -- núcleo, y permanecen unidos a la célula hasta que se liberan -- progresivamente, por la muerte y la autólisis de las células infectadas. (35)

- 2) Virus de DNA con envoltura ejemplo: Virus del herpes.

Las proteínas que se sintetizan en el citoplasma pasan al núcleo, donde tiene lugar el ensamble de nucleocápsides. Estas emigran hasta la membrana nuclear donde fueron formándose antígenos específicos del virus durante la infección. Mediante un fenómeno de gemación, las partículas se rodean de una envoltura formada por la membrana nuclear interna, que contiene antígenos virales. Estos viriones con envoltura abandonan el núcleo, encerrados en vesículas o vacuolas citoplásmicas, que llegan a abrirse a nivel de la membrana celular; así sale el virus de la célula. Si la nucleocápside abandona el núcleo a nivel de una rotura, en la membrana nuclear, puede llegar a formarsele envoltura en determinados focos del citoplasma o de la membrana plasmática. Otro mecanismo para la liberación del virus parece ser la formación de sisternas perinucleares, continuas con el retículo endoplásmico, que permitirían la liberación progresiva de viriones por parte de una célula intacta. (36)

- 3) Virus de DNA complejo (Virus de vaccinia)

Tanto el DNA viral como los componentes proteínicos

se sintetizan en el citoplasma y se presentan como gránulos y fibrillas densos, en focos que fueron llamados plantas o viroplasmas. Durante el fenómeno de maduración, los filamentos dispuestos al azar se rodean de una membrana de nueva síntesis, formada por varias capas, y se producen partículas inmaduras esféricas, esas partículas van sufriendo diferenciación interna, formándose la membrana interna, los cuerpos laterales y el nucleoide o eje central donde se encuentra el DNA, al final el virus puede pasar directamente de una célula a otra, por puentes intercitoplasmáticos, incluso en presencia de anticuerpos neutralizantes específicos - - (37).

4) Virus de RNA sin cubierta ejem: (Virus de la poliomiélitis).

El RNA y los precursores proteínicos correspondientes se sintetizan en formaciones citoplásmicas limitadas por membranas, que reciben el nombre de cuerpos de síntesis de virus, y dentro de los cuales tiene lugar la maduración del virus o virión. Se forman las capsomeras por autoensamble a partir de monómeros de proteínas precursoras (unidades estructurales), que se encuentran en conjuntos situados en el-

interior de los cuerpos de síntesis de virus, conforme va sintetizándose el RNA viral, queda encerrado rápidamente dentro de las cápsides que se forman al irse montando las capsómeros. Las partículas virales maduras se acumulan en la matriz citoplásmica, o dentro de vacuolas citoplásmicas, y pueden tener cierto parecido con cristales intracelulares. Cuando se destruye la célula hay liberación simultánea y rápida de gran cantidad de virus infectante. (38)

5) Virus de RNA con envoltura ejem: (Virus de la parainfluenza)

Estos virus se ensamblan con RNA y proteínas producidos dentro del citoplasma. Su organización en nucleocápsides helicoidales es un fenómeno rápido, que tiene lugar en la matriz citoplásmica, y parece tratarse de un autoensamble. En la membrana plasmática de la célula quedan incorporados algunos antígenos del virus, formando las "espigas". Las nucleocápsides se alinean muy cerca de la membrana celular modificada. Queda completada la maduración viral cuando una nucleocápside, o varias van encerrándose en una porción de "membrana celular con espigas". La liberación de virus infectante es un fenómeno progresivo, de tipo exocitosis (gemación). (39)

CAPITULO III

HERPES VIRUS

GENERALIDADES Y CLASIFICACION

Por lo menos 25 virus han sido colocados en el grupo de los herpes virus, todos ellos contienen un centro de DNA de doble tira rodeado por una capa de proteína con simetría icosaédrica, la cual a su vez está cubierta por otra envoltura; esta envoltura contiene lípidos esenciales ya que la infectividad viral es sensible al éter. La forma con su envoltura tiene de 100 a 150 nm. de diámetro; el virión desnudo tiene 100 nm. de diámetro y contiene 162 capsomeros. (1)

El peso molecular del DNA de los herpes virus varía de $54-92 \times 10^6$ daltones y constituye alrededor del 7% del peso de la partícula. El contenido de guanina más citosina también varía estando los límites entre 57 y 74% para los diferentes miembros del grupo. (2)

Los tipos 1 y 2 del virus del herpes simple, los virus de la varicela y del herpes zoster, el virus EB y el citomegalovirus infectan al hombre. (3)

Los virus tipo 1 y 2 son fácilmente encontrados extracelularmente en la fase líquida del cultivo de tejidos, -- pero los otros miembros del grupo se adhieren más firmemente a la célula. Aunque las cepas de varicela- y zoster se han -- logrado cultivar en ciertos tipos de cultivo tisulares, no -- han podido ser obtenidas libres de la fase líquida. (4)

Por otro lado, los herpes virus que infectan a los animales son el virus B de los monos del viejo mundo, el -- virus de los monos tities del nuevo mundo, el virus de la -- pseudorabia de los cerdos, el virus III de los conejos, el -- virus de la rinotraqueitis bovina infecciosa, el virus de la rinoneumonitis equina (aborto equino), el herpes virus ca-- nino, virus de la laringotraqueitis infecciosa de las aves -- y el citomegalovirus de los monos, cobayos, ratones y otras especies animales. También se conocen herpes virus de los -- animales poiquilotermos (ranas, culebras, etc.) (5)

HERPES SIMPLE
VARICELA ZOSTER

VIRUS DEL HERPES

DNA Doble tira
Aprox. esférico
Virión con envoltura
mide 110 nm

CAPITULO I V

HERPES ZOSTER

Propiedades Generales

Tipo de ácido nucleico tamaño.- Debido a que esta enfermedad depende de un virus idéntico al de la varicela, - algunos autores le denominan virus varicela-zoster. (1)

Este virus es morfológicamente idéntico al virus del herpes simple; (2) es un virus icosaédrico de DNA compuesto de 162 capsómeros rodeados por una envoltura. La densidad de flotación del DNA del virus de la "varicela"-zoster es de - - 1.705 g/ml en CsCl. (3)

Reacciones a los agentes físicos y químicos.- Las - suspensiones de tejidos infectados pueden ser almacenadas en - estado de congelación, y reacciona de la misma manera que lo - hace el virus del herpes simple a los agentes físicos y quími- cos. El crecimiento se lleva a cabo en forma análoga al del - herpes simple, con la distinción de que este virus afecta - - trayectos nerviosos.

Antigenicidad.- Se ha demostrado recientemente que

el virus se multiplica en cultivos de tejidos embrionarios humanos, y que al hacerlo, produce cuerpos de inclusión intranucleares característicos. (4) Los líquidos sobrenadantes de tales cultivos infectados contienen un antígeno fijador del complemento, pero están libres de virus infectantes. (5). Se puede obtener un agente semejante del líquido vesicular de pacientes de herpes zoster, e incluso del líquido cefalorraquídeo en los casos de herpes zoster que muestran pleocitosis linfocitaria en dicho líquido. (6)

En niños inculados con el líquido vesicular del herpes zoster, puede presentarse varicela generalizada sin la formación local de vesículas. Los niños que se han aliviado de una infección de herpes zoster inducida, son resistentes a la varicela, y aquellos que han padecido varicela son resistentes al virus del herpes zoster. (7) Con frecuencia el virus provoca, en las células humanas, detención de la mitosis en metafase, cromosomas contraídos, rompimientos cromosómicos y formación del micronucleos. (8)

Patogenia y patología.- Además de las lesiones cutáneas, que histopatológicamente son idénticas a las que ocurren en la varicela, se presenta una reacción inflamatoria de las-

raíces y los ganglios dorsales de los nervios. A menudo solo es infectado un ganglio. Por regla general, la distribución de las lesiones cutáneas corresponde íntimamente a las zonas de inervación proveniente de una raíz ganglionar individual. Hay infiltración celular, necrosis de las células nerviosas e inflamación de la vaina del ganglio. Se ha demostrado la destrucción de las fibras nerviosas sensitivas provenientes de la dermis, con degeneración de las fibras correspondientes a la médula espinal. (9)

En algunos casos, el virus de la varicela "zoster" parece comportarse como neurotrópico y penetrar y permanecer en el interior de las células nerviosas, por períodos prolongados de tiempo; años después estímulos diversos (como la exposición al frío, la presión sobre un nervio etc...) pueden provocar una reactivación del virus a lo largo de las fibras de la raíz posterior, después de lo cual aparecen las vesículas del herpes zoster. (10) La formación de las vesículas es el resultado de la tumefacción de las células epiteliales, de la degeneración vacuolar y de la acumulación de líquidos tisulares. (11)

Inmunidad en el hombre.- Los estudios de laboratorio también indican una relación entre los virus de la varicela y del herpes zoster. La inoculación del virus del herpes zoster a niños provoca varicela; las partículas del virus del herpes zoster pueden ser aglutinadas por el suero de pacientes que convalecen de herpes zoster o de varicela. Los virus provocan cambios citoplasmáticos similares acompañados por la aparición de cuerpos de inclusión intranucleares en los cultivos de tejidos embrionarios humanos. (12) Una infección previa con el virus de la varicela o del herpes zoster deja al paciente con una inmunidad de larga duración hacia el virus homólogo. Sin embargo puede presentarse herpes zoster en personas que -- han padecido anteriormente varicela. (13)

Los individuos con antecedentes recientes de varicela o herpes zoster responden a la infección por virus de herpes simple con una elevación concomitante del anticuerpo fijador del complemento para los virus del herpes, zoster, simple y de la varicela. (14)

Epidemiología.- El herpes zoster ocurre esporádicamente y principalmente entre los adultos, sin prevalencia es-

tacional. (15) Los adultos expuestos a la varicela padecen herpes zoster, ya sea en los niños o en los adultos, puede ser una fuente de varicela en los niños y en esta forma iniciar grandes epidemias. (16)

Respecto al control no se cuenta con medidas apropiadas para la población general. Se dice que el uso de luz ultravioleta en las escuelas reduce la naturaleza explosiva de las epidemias de varicela-zoster, pero no previene la transmisión de la enfermedad. (17)

La globulina inmunitaria contra el zoster, aunque escasa, deberá ser usada para modificar la enfermedad en los niños que han sido expuestos a la varicela. (18)

HERPES ZOSTER

(Culebrillas Cíngulo)

Definición.- Se llama zoster a una enfermedad infecciosa esporádica caracterizada por inflamación unilateral de ganglios raquídeos o ganglios extrabulbares de los nervios craneales, (71) que se caracteriza por provocar una erupción vesiculosa aguda localizada en una zona inervada por un nervio sensitivo. Afecta a adultos de ambos sexos y es raro en los niños, (72) por lo general resultan afectadas las células nerviosas del ganglio de la raíz dorsal; en consecuencia, las manifestaciones se presentan a lo largo de la trayectoria del nervio sensitivo afectado. (73)

Etiología.- La varicela y el zoster son producidos por un mismo serotipo viral, que forma parte del grupo de los virus del herpes y se conoce como virus de la varicela-Zoster (V-Z). Difiere del virus del herpes simple, aunque comparte con él un cierto número de determinantes antigénicos. (74) - En algunos casos, el virus de la varicela-Zoster parece comportarse como neurotrópico, y penetrar en el interior de las células nerviosas por períodos prolongados de tiempo. -- Años después estímulos diversos, (como la exposición al frío

la presión sobre un nervio etc...), pueden provocar una reactivación del virus a lo largo de las fibras de la raíz posterior, después de lo cual aparecen las vesículas del herpes zoster. (75) En general podemos decir que la patogenia del zoster se conoce mal.

La enfermedad afecta individuos con antecedentes de varicela y parece debida a reactivación, como ya se mencionó, de un virus latente; se desconoce el mecanismo desencadenante en algunos casos de zoster; en otros hay antecedentes a los que se suman los antes mencionados, tales como agotamiento, traumatismos, exposición prolongada al sol, inyección de fármacos, administración de una terapéutica inmuno supresora, o enfermedades como tuberculosis o tumores malignos. - (71)

Anatomía patológica.- Se forman vesículas o erupciones, las cuales quedan limitadas a la zona de distribución -- de uno o varios nervios raquídeos, o a la división sensitiva de un nervio craneal. (77) La distribución localizada de las lesiones en el zoster da a la erupción un aspecto unilateral - característico de banda; (78) las lesiones cutáneas del zos-

ter son idénticas a las de la varicela desde el punto de vista histopatológico, además se presenta una reacción inflamatoria aguda de raíces posteriores y ganglios raquídeos, no es raro que solo esté afectado un ganglio; la regla es que el zoster afecte zonas de piel inervadas por los ganglios dorsales, o a veces los ganglios cervicales o la rama oftálmica del ganglio de Gasser. El ganglio raquídeo afectado queda infiltrado por células mononucleares, y presenta zonas hemorrágicas diseminadas; se encontraron inclusiones en los núcleos de neuronas de los ganglios y de células acompañantes. La respuesta inflamatoria puede extenderse hasta las astas posteriores, y a veces a las astas anteriores de la médula espinal. (79)

La enfermedad puede incluir las neuronas sensitivas en el ganglio del nervio trigémino causando lesiones vesiculares unilaterales sobre el trayecto de las ramas del trigémino en mejilla, paladar blando, mucosa bucal en general o lengua, (80) estas vesículas se implantan en una base eritematosa, miden de 3 a 10 mm., tienen pared gruesa y frecuentemente son confluentes; al principio contienen líquido claro que después se vuelve turbio, después se cubren de costra la cual al cabo de una semana o 10 días se desprende, dejando -

una base eritematosa; son raras las recurrencias, las cuales, a veces se complican con cicatriz deformante y parálisis nerviosa, (81) Al microscopio se ha descubierto que hay infiltración celular, necrosis de las células nerviosas e inflamación de la vaina del ganglio afectado. Se ha demostrado la destrucción de las fibras nerviosas sensitivas provenientes de la dermis, con degeneración de las fibras correspondientes de la médula espinal. (82) Se ha encontrado gran cantidad de virus - en el líquido de las vesículas, y en ocasiones también en el líquido cefalorraquídeo; se encontró virus V-Z en ciertos nervios trigéminos y ganglios de Gasser mediante microscopía electrónica técnicas de inmunofluorescencia, pero no fue posible aislarlo de dichos tejidos. (83)

Sintomatología y diagnóstico clínico.- El período de incubación es de 7 a 14 días. Los primeros síntomas de malestar, fiebre, dolor tenue, etc...., pronto son seguidos por dolor intenso en la zona de la piel o de la mucosa inervada por uno o más grupos de nervios sensitivos. (84) La reacción inflamatoria que típicamente se encuentra en las raíces nerviosas dorsales y sus ganglios, se propaga ocasionalmente hacia las células de las astas anteriores, dando por resulta

do una parálisis que por lo general es transitoria. (85) A los pocos días de haberse iniciado la enfermedad aparece un conjunto de vesículas sobre la piel inervada por los nervios afectados; por lo general la erupción, como ya se dijo, es unilateral, siendo el tronco, la cabeza y el cuello las regiones más afectadas con mayor frecuencia. Puede haber pleocitosis linfofocitaria en el líquido cefalorraquídeo. (86) Posteriormente las vesículas se vuelven pustulas, después costras y la diseminación es frenada. (87) Es difícil el diagnóstico de zoster antes de que aparezcan los síntomas y las características clínicas antes mencionadas; en la etapa preeruptiva no es raro que la enfermedad se confunda con causas más frecuentes de dolor intenso, como pleuresia, lesión de disco intervertebral o apendicitis. Si la erupción es atípica, el zoster puede resultar imposible de distinguir clínicamente del herpes simple recurrente, que también puede seguir distribuciones radiculares. Puesto que son raros los nuevos ataques de zoster, la mayor parte de los casos presentados como zoster recurrente corresponden probablemente a infección por VHS. (88) El herpes zoster presenta un cuadro clínico de diseminación cuando existe una infección subyacente, especialmente si el paciente

se encuentra bajo el efecto de terapéutica de inmunosupresión. El sistema inmunitario suprimido puede no ser capaz de producir interferón suficiente para detener la infección. (89) Es posible lograr un diagnóstico específico aislando e identificando al agente causal.

Diagnóstico de laboratorio.- Durante el curso de la infección se producen anticuerpos, los cuales se han demostrado mediante la aglutinación de los corpúsculos elementales que se encuentran en el líquido vesicular por la acción de sueros de convalecientes. (90) También se ha demostrado la presencia de un antígeno fijador del complemento en el líquido de las vesículas. La demostración de la capacidad citopatogénica de los virus de la varicela y del herpes zoster en cultivos de tejidos, así como el descubrimiento del antígeno soluble fijador del complemento en los líquidos de los cultivos de tejidos son ahora la base de pruebas serológicas más fácilmente realizables. Se ha descrito también una prueba de precipitación en gel de agar que indica la identidad de los antígenos de la varicela y del herpes zoster; la prueba ha sido usada para seguir la formación de los anticuerpos precipitantes en los enfermos. (91) También se pueden demostrar anticuerpos en el -

suero humano empleando la técnica de inmunofluorescencia. Los sueros se hacen reaccionar con cultivos de tejidos infectados y posteriormente el complejo antígeno-anticuerpo se expone a la acción de la globulina antihumana marcada con isotiocianato de fluoresceína. Las inmunoglobulinas producidas después de las infecciones primarias y secundarias han sido estudiadas, descubriéndose que en el zoster los anticuerpos específicos se encuentran solamente en la fracción IgG. (92)

Diagnóstico diferencial.- Debe diferenciarse de una pleuresia, lesiones de disco intervertebral, apendicitis, herpes simple recurrente, ataque primario o varicela.

Tratamiento.- Si no hay complicaciones, la varicela y el zoster curan espontáneamente. (93) El tratamiento es sintomático y consiste principalmente en aplicación de ungüentos, como loción de calamina, que buscan aliviar el prurito. En la fase aguda del zoster el dolor suele ceder con aspirina y codeína, ningún tratamiento resulta totalmente satisfactorio para suprimir las neuralgias posherpéticas intensas. (94) En el tratamiento de las lesiones celulares se utilizan atropina y cortisona.

Las infecciones bacterianas secundarias deberían ceder con el uso de los antibióticos del caso. (95)

Se llevan a cabo actualmente estudios profundos para valorar la posible eficacia del Ara-C y Ara-A en el tratamiento de los casos graves de varicela y zoster. Puesto que estos fármacos suprimen las respuestas inmunitarias, no deben administrarse a los individuos expuestos con la meta de evitar una varicela. (96) La yododesoxiuridina no parece útil contra el zoster, cuando menos en las dosis habituales; pero su aplicación local continúa tal vez, puede abreviar el dolor. (97) Aunque los esteroides están contraindicados durante el período de incubación de la varicela, se ha demostrado que el dolor que sigue a la aparición del zoster dura menos cuando se aplica un tratamiento menor con esteroides. (98) La inmunización pasiva con inmunoglobulina gamma mezclada no logra evitar la varicela, y no es útil en el tratamiento del zoster generalizado ni de la varicela grave; sin embargo se ha visto que es posible evitar la varicela, o atenuarla dando a los niños sensibles, antes de transcurridas 72 horas a contar de la exposición, globulina hiperinmune contra el zoster, (pero no contra la varicela). La globulina inmune contra el zoster es es-

casa y sólo debe emplearse para proteger a los pacientes en - los cuales el riesgo es elevado, (como recién nacidos, enfermos de leucemia, pacientes que sufren una deficiencia inmunitaria o individuos que reciben fármacos inmunosupresores. (99)

No existe ninguna vacuna contra las infecciones por virus V-Z. (100)

Pronóstico.- Igual que en las estomatitis ya mencionadas, el pronóstico es bueno pero el virus puede persistir dentro de los ganglios raquídeos, existiendo la posibilidad de que intervengan en la etiología de algunas neoplasias malignas en el hombre tales como: Linfoma de Burkitt, el carcinoma nasofaríngeo o la enfermedad de Hodgkin entre otros.

CAPITULO VI

LUCHA CONTRA LAS INFECCIONES VIRALES

Tácticas.- La quimioterapia logró grandes éxitos en el tratamiento de las enfermedades bacterianas. Por consiguiente se inició una intensa búsqueda de sustancias químicas útiles en la prevención o tratamiento de las enfermedades por virus. Existen 3 posibilidades de lucha contra estas enfermedades: La vía inmunológica, la quimioprofilaxia, y el empleo del interferón. Los métodos inmunológicos han logrado una importante protección contra muchas enfermedades virales. Se obtuvieron recientemente éxitos alentadores con fármacos que modifican la evolución de las infecciones virales. La inducción artificial de la síntesis de interferón, que es un agente antiviral natural, constituye un nuevo camino para aumentar la resistencia contra las enfermedades virales. Además sigue formando parte indispensable del tratamiento de cualquier enfermedad viral una terapéutica de sostén general. (1)

| METODO | NIVEL DE EFICACIA | ESPECTRO ANTIVIRAL CARACTERISTICO | DURACION DEL EFECTO |
|------------------|-------------------|-----------------------------------|---------------------|
| Inmunológico | Generalmente alto | Muy estrecho | Muy largo |
| Quimioprofilaxia | Moderado | Estrecho | Muy corto |
| Interferón | Moderado a alto | Muy ancho | Relativamente corto |

(2) Cuadro que representa la eficacia de los métodos de lucha contra las infecciones virales.

Tomado del libro Virología del Acton, Kucera, Myrvik, Weiser Pág. 93.

Vacunas

Immunización activa.- La inmunización activa con vacunas es un arma excelente contra diversas enfermedades virales. (3)

Las vacunas pueden prepararse a base de virus vivos, con virulencia disminuida, o inactivados (muertos). (4) -- Existen actualmente algunas vacunas con virus atenuados y virus inactivados que son efectivas contra algunas enfermedades tales como, la rabia, fiebre amarilla, rubeola etc..., no

existiendo hasta la fecha ninguna vacuna efectiva contra los virus del grupo herpes, existiendo en desarrollo una vacuna a base de virus inactivados (muerta). (5)

Ventajas e inconvenientes de las vacunas de virus vivos e inactivados:

VENTAJAS:

Virus vivos:

Se administran en una sola dosis.

Se administran por vía natural o no.

Se obtiene un amplio espectro de inmunoglobulinas (IgG, IgM, IgA) así como inmunidad debida a células.

Posibilidad de supresión local de una infección por virus natural.

Virus inactivados:

Pueden emplearse vacunas polivalentes.

Estables

No hay diseminación natural.

INCONVENIENTES:

Virus vivos:

Posibilidad de que un virus vivo vuelva a recu-

| METODO | NIVEL DE EFICACIA | ESPECTRO ANTIVIRAL CARACTERISTICO | DURACION DEL EFECTO |
|------------------|-------------------|-----------------------------------|---------------------|
| Inmunológico | Generalmente alto | Muy estrecho | Muy largo |
| Quimioprofilaxia | Moderado | Estrecho | Muy corto |
| Interferón | Moderado a alto | Muy ancho | Relativamente corto |

(2) Cuadro que representa la eficacia de los métodos de lucha contra las infecciones virales.

Tomado del libro Virología del Acton, Kucera, Myrvik, Weiser Pág. 93.

Vacunas

Inmunización activa.- La inmunización activa con vacunas es un arma excelente contra diversas enfermedades virales. (3)

Las vacunas pueden prepararse a base de virus vivos, con virulencia disminuida, o inactivados (muertos). (4) -- Existen actualmente algunas vacunas con virus atenuados y virus inactivados que son efectivas contra algunas enfermedades tales como, la rabia, fiebre amarilla, rubeola etc..., no

existiendo hasta la fecha ninguna vacuna efectiva contra los virus del grupo herpes, existiendo en desarrollo una vacuna a base de virus inactivados (muerta). (5)

Ventajas en inconvenientes de las vacunas de virus vivos e inactivados:

VENTAJAS:

Virus vivos:

Se administran en una sola dosis.

Se administran por vía natural o no.

Se obtiene un amplio espectro de inmunoglobulinas (IgG, IgM, IgA) así como inmunidad debida a células.

Posibilidad de supresión local de una infección por virus natural.

Virus inactivados:

Pueden emplearse vacunas polivalentes.

Estables

No hay diseminación natural.

INCONVENIENTES:

Virus vivos:

Posibilidad de que un virus vivo vuelva a recu-

perar su virulencia.

Riesgo de diseminación natural.

La interferencia viral, ejercida por una infección viral previa, puede impedir una respuesta inmunitaria satisfactoria.

Los virus vivos son lábiles.

• Virus inactivados:

Se requieren refuerzos.

No hay producción de IgA secretoria. (6)

Se requieren altas concentraciones de antígeno viral.

Inmunización pasiva:

La administración profiláctica de suero inmune también protege contra las enfermedades virales. La inoculación de suero inmune o de inmunoglobulina, antes de la infección o al principio del período de incubación, permite evitar o modificar varias enfermedades de incubación larga, (más de 12 - - días), como sarampión, rabia, hepatitis infecciosa etc...: (7) este tipo de inmunización no ha sido efectiva contra las enfermedades causadas por los herpesvirus.

Neutralización de los virus con Ig. específicas.- El mecanismo de la neutralización de un virus por anticuerpos específicos no requiere que el virión se encuentre cubierto de partículas de anticuerpo. De hecho suele bastar una sola molécula de anticuerpo para suprimir el poder infectante de una partícula viral. Los viriones neutralizados pueden absorberse sobre las células huésped y penetrar en su interior, o no, según el número de anticuerpos neutralizantes que se fijan en el virión. Pero cuando tales viriones entran a las células son inactivados por enzimas celulares y no dan lugar a ninguna infección. (7)

Los estudios realizados sobre pacientes que sufrían agammaglobulinemia mostraron que las infecciones virales que sufrían presentaban una evolución normal, a pesar de lo bajo del nivel de inmunoglobulinas. Esta observación obligó a analizar de nuevo el posible papel de la inmunidad de origen celular y de la producción de interferón en la lucha contra las enfermedades por virus. (8)

Profilaxia y terapéutica con fármacos antivirales:

Utilizando la quimioterapia se han descubierto al--

gunos fármacos contra las enfermedades virales, se han alcanzado algunos éxitos y el futuro parece prometedor.

Los resultados más alentadores respecto a la quimio profilaxia de las infecciones virales corresponden a investigaciones acerca de las siguientes sustancias:

1) Tiosemicarbazonas (metil-isatín B-tiosemicarbazona, metisazona), cuya administración por vía bucal podría -- proteger contra la viruela; 2) Amantadina (Simetrel), para la profilaxia de la influenza y 3) Los inhibidores del metabolismo, (incluyendo la yododesoxiuridina triflorotimidina) -- para tratar las infecciones ocasionadas por virus tipo 1 del herpes simple.

Las mayores esperanzas en cuanto a la terapéutica de las enfermedades virales descansan en la creación de fármacos que puedan bloquear de manera selectiva la síntesis del virus, reducir los daños tisulares y aumentar la resistencia del huésped. La búsqueda de fármacos antivirales útiles resulta muy -- difícil en vista de la estrecha relación entre los virus y los fenómenos de biosíntesis de las células huésped, en vista tam bién de que la duplicación total del virus dentro del huésped ya tuvo lugar en el momento en que se manifiestan los síntomas,

y finalmente a consecuencia de la aparición de mutantes resistentes a los fármacos. (9)

Se encontraron varios compuestos que inhiben las -- biosíntesis, tanto de la célula como del virus. Por ejemplo, la puromicina y la cicloheximida bloquean la síntesis de proteínas, tanto celulares como virales, mientras que la actinomicina B inhibe la transcripción del DNA a mRNA. Aunque estos fármacos no pueden ser aplicados al hombre, constituyen herramientas de gran valor en el estudio de los mecanismos que forman la base de la duplicación viral. (10)

Un fármaco antiviral ideal sería el que inhibiese la duplicación viral intracelular sin lesionar la célula huésped. Otro posible enfoque terapéutico consistiría en contrarrestar los efectos de la patogenia viral, más que el propio virus. Puesto que la patogenia de ciertas infecciones virales se basa parcialmente en una hipersensibilización específica, y otros fenómenos inmunitarios, eran de esperarse ciertos beneficios de los fármacos antiinflamatorios. (11)

1) Tiosemicarbazonas.- Estas y el rifampin revisten un interés especial, pues constituyen un enlace entre los

agentes quimioterapéuticos de virus y de bacterias. Inicialmente el único efecto antimicrobiano conocido de las tiosemi carbazonas era su actividad tuberculostática. Más tarde, se vió que la metil-isatin B-tiosemicarbazona (metisazona), administrada a ratones infectados por vía bucal o subcutánea era eficaz contra los virus de la vaccinia o de la viruela. El fármaco evita la traducción del mRNA específico del virus a proteínas de cápside, lo cual detiene la maduración viral.

(12)

2) Rifampín.- Este antibiótico es de gran utilidad en el tratamiento de la tuberculosis. Cuando se vió que el rifampín bloqueaba de manera específica el inicio de la transcripción bacteriana (actividad de la polimerasa de RNA regulada por DNA), así como el inicio de la transcripción requerida por ciertos bacteriófagos, se inició una investigación de los efectos del fármaco contra los virus de mamíferos. Se vió que el rifampín inhibe de manera selectiva el desarrollo de los virus de tipo vaccinia y suprime la transformación de células por efecto del virus del sarcoma de Rous en los cultivos de tejidos. El mecanismo de acción del rifampín parece situarse a nivel de la actividad de polimerasa de-

RNA regida por DNA, en la formación de la cápside de los virus sensibles. La concentración de rifampin que se requiere para inhibir la actividad de estos virus es muchísimo más alta (100 mg/ml.), que la que corresponde a la inhibición del desarrollo bacteriano. (0.25mg/ml). Es imposible, fisiológicamente, administrar al hombre concentraciones tan altas de rifampin. Las investigaciones futuras encaminadas a buscar derivados antivirales más potentes de rifampin tal vez nos permitan crear un fármaco clínicamente útil. (13)

3) Amantadina.- Se trata de una amina sintética -- primaria dotada de una actividad profiláctica específica contra ciertas cepas de virus A₂ de la influenza. La amantadina (Symetrel) parece dificultar la penetración del virus, o impedir que las partículas virales pierdan su envoltura después de haber entrado a la célula huésped. (14)

4) La demostración de que la yododesoxiuridina -- (IUdR, Stoxil) inhibía los virus de vaccinia y del herpes en los cultivos de tejido, así como su aplicación clínica exitosa en el tratamiento inicial de las infecciones oculares humanas por vaccinia o herpes, constituyeron los primeros ejemplos de un enfoque racional de la creación de un fármaco anti-

viral. La IUdR es una pirimidina halogenada que puede incorporarse al DNA viral de nueva síntesis, produciéndose un DNA anormal o no infectante. Aunque el fármaco podría ejercer -- el mismo efecto sobre la síntesis de DNA, celular, el hecho es que, en las células de la cornea la síntesis de DNA viral es rapidísima, resultando así más vulnerable al efecto de la IUdR que la síntesis de DNA de las células corneales de crecimiento lento.

Por esta razón, la IUdR sólo puede aplicarse a las lesiones corneales, donde más se ha experimentado, producidas por virus del herpes. (15)

El fracaso de un tratamiento con IUdR suele deberse a la aparición de mutantes virales resistentes al fármaco o a la progresión de la lesión hasta las capas profundas del estroma de la córnea, donde en condiciones normales no hay multiplicación de virus infectante. Cabe señalar que la curación depende de los mecanismos de defensa naturales del paciente, además del fármaco. Es necesario aplicar repetidamente -- el medicamento sobre el lugar afectado, y utilizarlo exclusivamente en forma tópica, pues la administración sistemática -- podría ocasionar cambios neoplásicos, esterilidad o mutacio-

nes genéticas graves. Sólo cabe pensar en el empleo de la -- IUDR por vía sistémica para los pacientes que sufren infecciones gravísimas por virus de DNA, (por ejemplo, encefalitis herpética, enfermedad de inclusiones citomegálicas, varicela o herpes zoster, como complicación de un padecimiento maligno), con gran peligro para la vida. (16)

Las investigaciones en voluntarios humanos, empleando otro fármaco halogenado, a saber la trifluorometildesoxiuridina, indican que podría haberse logrado con éste un agente -- quimioterapéutico todavía más eficaz que la IUDR. (17)

5) Arabinósido de citosina.- Este fármaco es un -- nucleósido de pirimidina al igual que la IUDR; pero a diferencia de ésta, el arabinósido de citosina (ara-C) posee, junto a la base metabólicamente normal, un azúcar diferente (arabinosa en lugar de ribosa). La ara-C inhibe la multiplicación -- de los virus (virus del herpes y de la vaccinia), por interferencia con la síntesis viral de DNA. En general, los virus de RNA que fueron estudiados hasta la fecha se mostraron resistentes al efecto inhibitor de la ara-C, con la excepción del virus del sarcoma de Rous. (18)

El fármaco podría inhibir la síntesis de DNA de las células; por lo tanto la ara-C resulta útil sobre todo para las infecciones superficiales. Aunque se sabe que la ara-C es rápidamente desaminada en el hombre, dando arabinósido de uracilo desprovisto de actividad biológica, o casi, los especialistas en quimioterapia del cáncer obtuvieron buenos resultados con este fármaco en casos de leucemia linfocítica aguda.-

(19)

Un nuevo fármaco antiviral experimental, que parece ejercer un efecto terapéutico importante contra la encefalitis por virus del herpes, es otro nucleósido de purina, el arabinósido de adenina (ara-A). El ara-A administrado por vía general se desamina rápidamente, dando arabinósido de hipoxantina, que conserva gran parte de su actividad biológica, a diferencia del arabinósido de uracilo, producto final del metabolismo del ara-C. Si se comparan las actividades antivirales del IUDR, el ara-C y el ara-A en infecciones experimentales de animales con virus de DNA, se obtiene una actividad terapéutica mayor con el ara-A. Estos resultados dan a pensar que el ara-A también podría resultar eficaz en el hombre-

(20)

A continuación mencionamos los mecanismos de acción de los agentes profilácticos y terapéuticos.

| EJEMPLO DE AGENTE | FOCO Y ACCION |
|--|--|
| Anticuerpo específico | Neutralización de un virus extracelular. |
| Amantadina (Symetrel) | Inhibición de la penetración - del virus. |
| Yododesoxiuridina (IUdR, Stoxil) Trifluorometil desoxiuridina Arabinosido de citosina (ara-C) | Inhibición de la síntesis de - ácidos nucleicos del virus. |
| Rifampina, Actinomicina D | Inhibición de la transcripción viral. |
| Tiosemicarbazonas, metisazona puromicina, cicloheximida | Inhibición de la traducción viral. |
| Anticuerpos específicos <u>con</u> tra neurominidasa | Inhibición de la liberación viral. |
| Fármacos antiinflamatorios (?) | Inhibición de efectos cito o histopáticos. |
| Fármacos antiinflamatorios (?) | Supresión de síntomas en el huésped. |
| Agentes que estimulan la - producción de interferón, la respuesta inmunitaria, o ambas. | Recuperación más fácil de la salud del huésped. |

(1) Cuadro tomado del libro Virología de Acton, Kucera, Myrvik, Weiser Pág. 98

INTERFERON:

Por definición, el interferón es una proteína de bajo peso molecular (entre 12 y 24000), producida por las células vivas como respuesta a una infección por virus, o frente a otros inductores como extractos de hongos que contengan RNA de micófago (helenina y esta/talón). En la actualidad, no hay duda de que también pueden iniciar la producción celular de interferón ciertos agentes distintos de los virus (por ejemplo: Hemophilus sp., endotoxinas, rickettsias, y algunos copolímeros sintéticos de ácido inosínico y ácido citidílico).

El interferón es una proteína cuyo código corresponde a la célula huésped, y que protege a otras células huésped inhibiendo la multiplicación de los virus, tanto de RNA como de DNA, cualquiera que sea la naturaleza del agente inductor inicial. La actividad antiviral del interferón tiene 3 facetas importantes: 1) Su producción; 2) su naturaleza y 3) su mecanismo de acción. (22).

1) Producción.- Durante una enfermedad viral natural, el ácido nucleico del virus infectante estimula la célula

la y da lugar a síntesis de interferón. Se piensa que la célula puede sintetizar toda una familia de moléculas de interferón. Puede existir en estado precursor una variedad de interferón que sería liberada por las células en caso de exposición a ciertas bacterias, endotoxinas y rickettsias. La información genética correspondiente a la síntesis de interferón es propia de la células huésped, no del virus infectante. El interferón no puede inactivar directamente los virus; por lo tanto las células infectadas pueden seguir produciendo simultáneamente virus e interferón. Pero el interferón producido y liberado es captado de inmediato por células no infectadas, en las cuales induce resistencia a la duplicación viral, con lo cual va desapareciendo la enfermedad viral. Si no hay infección por virus, o no existe inductor de una u otra especie, la situación normal de la síntesis de interferón en la célula es la represión. (23)

2) Naturaleza.- Todo parece indicar que los virus diferentes inducen en las células humanas interferón de una misma variedad. El interferón inducido por un virus (por ejemplo el de la influenza), protege contra otros muchos virus diferentes de DNA y de RNA (virus del herpes y de la poliomie

litis). En contraste con esta falta de especificidad en cuanto a virus, el interferón es específico de la especie a que pertenece el huésped o sea, el interferón de pollo por ejemplo, protege al pollo contra las enfermedades virales, pero no protege al hombre. (24)

3) Mecanismo de acción.- Hay datos en el sentido de que el efecto del interferón se basa en 4 proteínas celulares: 1) Una proteína de foco receptor, que identifica la molécula inductora de interferón; 2) el interferón propiamente; 3) un represor de la síntesis del interferón, y 4) Una proteína antiviral que parecería ser el mediador del efecto del interferón. (25)

En general, se acepta que el mecanismo de acción del interferón exige la producción de una segunda proteína antiviral (PAV), pues los inhibidores de la síntesis de mRNA (actinomicina D) o de proteínas (cicloheximida) bloquean por completo la acción del interferón contra los virus. En sí el interferón carece totalmente de efecto sobre los virus. (26)

Una vez que el interferón se ha fijado a las células, atraviesa rápidamente la membrana celular, hasta llegar al nu

cleo, donde activaría el genoma celular, ocasionando síntesis de un mRNA que se traduciría a PAV. El efecto de la PAV consistiría en inhibir la síntesis de las proteínas específicas del virus aunque el mecanismo exacto de esta inhibición no se ha esclarecido todavía. Los datos de que se dispone a la fecha parecen indicar que la PAV que aparece en las células -- tratadas con interferón inhibe directamente alguna actividad -- de "transcriptasa" viral. (27)

Algunas aplicaciones clínicas del interferón:

En casi todas las infecciones virales hay síntesis -- de interferón, se encontró esta substancia en el suero de pacientes con paperas, fiebre amarilla, varicela e influenza -- así como en el suero de individuos no inmunes después de la -- aplicación de una vacuna de una cepa atenuada de virus del sarampión. El interferón presenta varias ventajas en caso de -- una posible aplicación clínica: 1) Es un antígeno muy débil; -- 2) puede administrarse repetidamente; 3) su toxicidad es es-- casa o nula; 4) su actividad biológica es considerable. Un -- inconveniente serio es que los interferones procedentes del -- animal carecen casi totalmente de acción en el hombre; por --

lo tanto, todos los interferones utilizados en el hombre deberían provenir de células humanas, o quizá de primates. -- Todavía no ha sido posible producir grandes cantidades de interferón con vistas a una aplicación al hombre. (28)

Propiedades del interferón:

- 1) Proteína con peso molecular de 12000 (monómero) ó 24000 (dímero).
- 2) Es producido por las células vivas como respuesta a una sustancia inductora.
- 3) Da lugar a una actividad antiviral, pero no es tóxico para las células huésped.
- 4) La acción de los interferones contra el desarrollo de los virus en las células se basa en algún mecanismo intracelular, en el cual intervienen tanto la producción de mRNA como la síntesis de proteínas por la célula misma. (29)

CONCLUSIONES.

Después de haber hablado y estudiado a los herpes virus y las enfermedades que por su consecuencia producen podemos decir.

Que no se ha tomado en cuenta verdaderamente los problemas virológicos que podemos determinar en la carrera de Odontología por lo tanto podemos decir que basandonos en el estudio más profundo podemos determinar la forma de curar este tipo de afecciones o enfermedades como son por ejemplo las estomatitis herpéticas como vimos este tipo de enfermedades se presenta con un cuadro clínico agudo que si no es atendido con la eficacia debida puede provocar problemas orgánicos.

Así vemos también que las barreras de defensa naturales de nuestro organismo pueden contrarrestar en un principio la invasión del herpes virus y estos factores deben de conservarse al máximo.

Así también hemos visto que un campo muy amplio es el antiviral o inmunológico que posee el organismo este nos puede llevar a atenuar un poco las enfermedades esto se lleva a cabo aplicando agentes que estimulen la producción de interferón este recurso es de escasa aplicación en el caso de infecciones -- por herpes virus ya que como lo mencionamos en este contexto no hay una vacuna desarrollada para este, y para todo tipo de virus

en los que intervenga el herpes. En la actualidad se estan -- haciendo experimentos para desarrollar una vacuna y por lo que se sabe esta hecha de virus muertos también se ha intentado la neutralización de los virus con Ig especificas (Inmunización -- pasiva) esto aunado a la aplicación de agentes paliativos en -- los casos en que la infección ya esta presente estos son los -- medios para contrarrestar una infección herpetica. Como ya lo -- vimos este tipo de virus es reincidente y como ya lo dijimos -- no existe una substancia para contrarrestar esta enfermedad -- sin afectar la estructura celular y todos los ya nombrados -- han demostrado una eficacia moderada y un efecto corto.

Respecto a la fotoimmunización descrita en este tex-- to se pensaba que hera una de las formulas para atacar el vi-- rus en piel y hera muy utilizada por los dermatologos pero deg de la aparición de los corticoesteroides topicos se ha incul-- pado a la fotoimmunización como potencialmente oncogeno y a la fecha según los estudios es el responsable de casos de padeci-- miento del carcinoma intradermico en situ. En jovenes tratados con la fotoimmunización o fotocolorantes por lo cual se enfren-- ta a serias dudas sobre su tratamiento se ha comprobado encon-- trarse herpes en neoplasia malignas en hombres.

BIBLIOGRAFÍA.

Bhaskar S.N "Patología Bucal" 2a. Edición. Editorial el Ateneo Buenos Aires 1977.

Editorial Merck Sharp Dhome Research y Lab 1968 Manual Merk de Diagnostico y Terapeutica.

Levi Barnet - Shafer William G.- Hine Maynard K
Tratado de Patología Bucal.

Acton Jean D.-Kucera Louis S.- Myrvik Quentin N

Weiser Rusell S "Virología 1a. Edición en Español 1977

Nueva Editorial Interamericana S.A C.V

Zagareli Edward - Kuishey Agustín H - Himan Georges A.

"Diagnostico en Patología Oral 3a.Reimpresión Editorial
Salvat Editores 1977.

Velazquez Tomas..

"Anatomía Patologica Dental y Bucal 1a Edición Editorial

La Prensa Medica Mexicana 1966.

Frobisher Martin.- Fuerst Robert "Microbiología 13 ava Edi- -
ción Nueva Editorial Interamericana S. A de C. V 1976.

Meyers Frederik H.- Kawetz Ernest.-Golfien Alan Manual de Fag
macología Clínica 2a. Edición Editorial el Manual Moderno 1975.

Miller Charles Samuel.

Diagnostico y Tratamiento Bucal 1a Edición Editorial
Mamerica 1957.

Nolte William A. Microbiología Odontologica 1a. Edición
Lockhart R. E.- Hamilton G. F. Fyfe F.W. Anatomia
Humana 1a. Edición Editorial Interamericana 1965.

Ham Arthur W.

Tratado de Histologia" 6a. Edición Editorial Interamericana
1970.

Ganong William.

"Fisiologia Medica" 4a. Edición. Editorial el Manual
Moderno 1974.

REVISTAS.

Reading P.V.

British Medical Journal.

(Diagnosis and Treatment of Estomatitis and Pharingitis)

1966.

Onset S Lverman S Jr Oral Surgery

(Primary Herpetic Gingivoestomatitis of Adult. Clinical
Laboratory and Ultraestructure Correlations Identifynf.

Viral Etiology

1973.

Drobot Ko L.M. Stomatologia

(Treatment of acute herpetic stomatitis in children
With interferon ointment)

1974

Jaffe E. Lehner T Journal Of Dental Research

(Treatment of Acute Primary Herpetic Stomatitis With
Idoxuridine) 1968.