

35  
24'



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES ZARAGOZA**

**INMUNOTERAPIA CON FACTOR DE  
TRANSFERENCIA EN PACIENTES  
CON HERPES ZOSTER**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**P R E S E N T A**

**DANIEL RAZO MORALES**



**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**MEXICO, D. F.**

**1991**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

# TESIS CON FALLA DE ORIGEN

## INDICE

1	INTRODUCCION .....	1
1.1	Herpes Zoster .....	1
1.2	Patogénesis y patología .....	1
1.3	Diagnóstico .....	3
1.4	Neuralgia postherpética .....	5
1.5	Tratamiento .....	7
1.6	Factor de transferencia .....	8
2	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	16
3	OBJETIVOS .....	17
4	HIPOTESIS .....	18
5	MATERIAL .....	19
5.1	Material biológico .....	19
5.2	Material químico .....	20
5.3	Equipo .....	20
6	DESARROLLO DEL TRABAJO .....	21
7	TECNICAS .....	23
7.1	Preparación de Factor de Transferencia .....	23
7.2	Determinación de linfocitos T y B en sangre periférica .....	24
7.3	Determinación de inmunidad celular "in vivo". Intradermorreacciones .....	26
8	RESULTADOS .....	28
9	DISCUSION DE RESULTADOS .....	40
10	CONCLUSIONES .....	46
11	BIBLIOGRAFIA .....	48

## HERPES ZOSTER

El herpes zoster (H-Z) es una enfermedad infecciosa aguda ocasionada por el virus varicela zoster (V-Z), esta caracterizada por la inflamación de los nervios dorsales, dolor neurálgico y la producción de vesículas localizadas en la región dérmica inervada por el nervio afectado. La erupción es generalmente unilateral y afecta el área cutánea inervada por un solo nervio (9,13).

### PATOGENESIS Y PATOLOGIA

El mecanismo responsable de la aparición del H-Z, muchos años después de la primoinfección del V-Z es muy discutido. La teoría más aceptada es derivada de las observaciones patológicas y epidemiológicas de la enfermedad natural en el hombre. De acuerdo a lo anterior el virus V-Z entra al final de los nervios sensores durante la infección inicial y migra de manera centrípeta a lo largo de las fibras nerviosas sensitivas. En estos sitios se establece una infección latente crónica. Aunque el virus retiene su potencial infectivo, la reactivación es esporádica y no muy

frecuente. Las pocas partículas infecciosas que pueden escapar de las neuronas huéspedes son neutralizadas por los anticuerpos circulantes y/o a través de la respuesta inmune celular antes de que puedan replicarse masivamente e infectar células adyacentes. Cuando la resistencia del huésped disminuye a niveles críticos, el virus reactivado no puede ser contenido multiplicándose sin obstáculos, produciendo inflamación intensa y necrosis del nervio sensitivo infectado. Este proceso se acompaña de neurálgia severa y es seguido por el paso centrífugo del virus desde el nervio sensitivo hasta la piel, donde se producen las características erupciones del herpes zoster. No es común que la infección ocurra en más de un nervio, porque la reactivación del virus es espontánea (13).

El incremento de la respuesta inmune celular y humoral después de un ataque de H-Z es generalmente suficiente para detener la multiplicación del virus reactivado, en personas normales (no inmunocomprometidas) (9).

## DIAGNOSTICO

La aparición de vesículas cerradas de distribución unilateral, particularmente acompañadas de neuralgia intensa, generalmente son suficientes signos para establecer el diagnostico.

Las vesículas típicas del H-Z se distribuyen unilateralmente en el área dérmica correspondiente al nervio sensitivo involucrado. La frecuencia de localización del H-Z es; 50% torácico, 15% cervical, 15% facial, 15% lumbar y 5% sacral (13).

La parestesia cutánea o dolor de quemadura, punzadas o neuralgia profunda son características del herpes zoster. Generalmente las vesículas se acompañan de estos síntomas o inmediatamente después de su aparición, ocasionalmente también precede a la erupción por 4 o 5 días. En tales pacientes, los síntomas prodrómicos son fácilmente confundidos con el dolor de angina de pecho, úlcera duodenal, cólico renal o biliar, apendicitis o glaucoma. Por lo que en algunas ocasiones los pacientes son sometidos a cirugía (9).

En muchos de los casos los factores responsables de la reactivación del virus V-Z se desconocen. Un gran número de condiciones tienen que ser asociados con la aparición de la enfermedad. Estos incluyen depresión de la respuesta inmune del huésped por enfermedades como: linfoma de Hodgkin o no Hodgkin, leucemia linfocítica u otra leucemia, el uso de agentes inmunosupresores, radiación de la médula espinal, tumores involucrados en regiones cercanas a la columna vertebral, trauma local por manipulación de la espina. En general el zoster aparece dentro de 6 a 12 meses después de la aparición clínica de las enfermedades antes mencionadas, la iniciación de la radiación o la quimioterapia.

El diagnóstico diferencial del H-Z debe hacerse contra: herpes simple, en el cual las lesiones son muy parecidas pero generalmente menos dolorosas; contra las lesiones producidas por el roce con hiedra venenosa; así como diferenciarse del síndrome de Stevens-Johnson, neurodermatitis y eccema (9).

Las bases para el diagnóstico pueden ser de laboratorio o clínicas, empleándose más comúnmente las segundas, las cuales se pueden resumir de la siguiente manera:



- 1.- Dolor a lo largo del trayecto de un nervio, con lesiones vesiculares dolorosas en grupo.
- 2.- Suele presentarse dolor desde 48 horas o más, antes de las aparición de las lesiones.
- 3.- Ganglios regionales inflamados y dolorosos.
- 4.- Su localización es generalmente unilateral, en nervios de cara o tronco.

#### NEURALGIA POSTHERPETICA

La neuralgia persistente despues de que las costras se han desprendido de las lesiones de la piel, es muy baja en pacientes de menos de 40 años, pero ocurre aproximadamente en 50% de pacientes mayores de 60 años. La incidencia de esta complicación parece que no es debida a la localización de la erupción o al tiempo requerido para que las lesiones sanen. Pero, puede ser más común en pacientes con dolor severo durante el ataque agudo. En muchos de los casos cesa expontáneamente en uno a tres meses, pero es posible que

**de más de doce, en un menor porcentaje de los  
pacientes (9,13).**

## TRATAMIENTO

- Se pueden administrar sedantes para controlar la tensión y ansiedad.
- El dolor se puede controlar con analgésicos narcóticos y no narcóticos, no siendo estos siempre eficaces.
- En niños que cursan con enfermedades por inmunodeficiencia o inmunosupresión, se puede administrar también gammaglobulina hiperinmune a varicela zoster en el transcurso de 72 horas a la exposición. No es efectivo cuando el zoster se ha establecido.
- Se puede utilizar agentes antivirales como citarabina, aciclovir y metisoprinol, pero no alivian la neurálgia postherpética (13).

## FACTOR DE TRANSFERENCIA

En la actualidad está bien establecido que la respuesta inmunológica es la responsable de protección a microorganismos. En la eliminación efectiva de los gérmenes participan mecanismos inmunológicos específicos. Estos últimos han sido divididos en humorales y celulares. En los primeros son los anticuerpos los efectores solubles más importantes, mientras que en la respuesta inmune celular los linfocitos T y las citocinas son los protagonistas principales (15).

Desde otro punto de vista la inmunidad se puede considerar como activa y pasiva. En la activa es el propio sujeto el que elabora sus mecanismos de protección mientras que en la pasiva los efectores, o sus precursores, le son proporcionados.

Por lo anterior cuando el hombre descubrió que los mecanismos inmunológicos eran los responsables de la eliminación de los gérmenes y de sus productos, pronto trató de transferir la inmunidad de un sujeto inmune a otro que no lo era. Por esta razón cuando Von Behring y Kitazato descubrieron que el suero era responsable de la

inmunidad humoral, tanto su grupo, así como en forma independiente el de Roux empezaron a utilizar el suero inmune de caballo para el tratamiento de la difteria y posteriormente para prevenir el tétanos. Estos tratamientos aunque útiles no dejaron de tener efectos secundarios (15).

Pronto los investigadores se dieron cuenta de que en varias enfermedades aunque se desarrollaban anticuerpos estos no eran capaces de conferir protección (15).

También es conocido que fenómenos tales como la hipersensibilidad tardía y la inmunidad protectora contra germen intracelulares (ambos mediados por células) no son transferibles con suero. Fue hasta los años cuarenta que Landstainer y Chase lograron la transferencia de los fenómenos mediados por células al inyectar tejido linfoide de un animal inmune a otro que no lo era. Este tipo de transferencia con células intactas sería de poca utilidad en el humano ya que la inyección de células alogénicas linfoides en un individuo inmunocompetente serían rápidamente destruidas por su sistema inmunológico, y lo que es más, su transferencia a un individuo severamente inmunodeprimido

puede llevarlo a la muerte por una reacción de injerto contra huésped (4).

El problema anterior vino a resolverse cuando Lawrence en 1954 logró transferir la reactividad contra la tuberculina y la sustancia M de estreptococos mediante un extracto dializable de leucocitos sensibilizados, donados por una persona con intradermorreacciones positivas contra estos antígenos, dándole el nombre de Factor de Transferencia.

Desde entonces el Factor de Transferencia se ha definido como un extracto dializable de leucocitos, libre de células, con la capacidad de transferir la hipersensibilidad tardía de un individuo inmune a un no inmune.

El Factor de Transferencia ha sido definido como una entidad bioquímica que se encuentra en el extracto dializable de leucocitos (EDL), que puede transferir la reactividad específica, demostrable por pruebas intradérmicas, o más recientemente por ensayos in vitro. Por ejemplo la producción de linfocinas por linfocitos T antígeno-activados.

El EDL contiene además de Factor de Transferencia múltiples moléculas, muchas de ellas muy activas biológicamente. Contiene sustancias que son antígeno-independientes, de efectos no específicos sobre la respuesta inmune celular y que actúan también en la respuesta inflamatoria. Entre las sustancias que puede contener se encuentran; prostaglandinas, nicotinamida, ácido ascórbico, histamina, serotonina, factor de maduración o diferenciación de Linfocitos T (timosina o factor humoral tímico), quimiotácticos para macrófagos y factores inhibidores de la migración de neutrófilos, etcétera (19).

El Factor de Transferencia específico transfiere la capacidad de tener una respuesta inmune celular sin transferir la humoral.

El Factor de Transferencia se obtiene dializando leucocitos rotos. Se utilizan bolsas de diálisis que permiten el paso de moléculas menores de 10,000 Daltones. Debido a esto no tiene moléculas de alto peso molecular, tales como antígenos de histocompatibilidad, antígenos de grupo sanguíneo, proteínas humanas o virales. Por lo anterior el Factor de Transferencia no

tiene efectos adversos importantes, pues no es antigénico (10).

No se sabe exactamente el mecanismo de acción del Factor de Transferencia específico, pero, se han hecho estudios que sugieren que confiere a una población selecta de linfocitos no sensibles, la capacidad para responder específicamente al antígeno, con la transformación y proliferación clonal (10).

También se ha sugerido que tiene función moduladora sobre el sistema inmune, así como efectos coadyuvantes no específicos y aún más, como inductor de interferon.

Se han realizado numerosos estudios acerca de la naturaleza y propiedades del Factor de transferencia. Se le ha fraccionado pasándolo por Sephadex G25 y se han encontrado algunas de las características y componentes que aparecen a continuación (17,18):

**Componentes del Factor de Transferencia.**



- 1.- Polipéptidos y polinucleótidos con ribosa.
- 2.- Hipoxantina.
- 3.- Factores quimiolácticos.
- 4.- Factores de bajo peso molecular tales como ascorbato y serotonina, los cuales incrementan los niveles intracelulares de GMPc.
- 5.- Nicotinamida.
- 6.- Uracilo.

#### Propiedades fisicoquímicas básicas.

- 1.- Dializable.
- 2.- Peso molecular menor de 10,000 Daltones.
- 3.- Se inactiva a 56°C por 30 minutos.
- 4.- Estable indefinidamente a -20°C.
- 5.- Resistente al tratamiento con DNAsa, RNAsa pancreática y tripsina.
- 6.- Sensible al tratamiento con pronasa.

#### Propiedades biológicas del Factor de Transferencia.

##### In vivo:

- 1.- Confiere la hipersensibilidad tardía en pocas horas.
- 2.- Confiere la hipersensibilidad tardía por tiempos largos.

- 3.- Actúa específicamente.
- 4.- Incrementa el número de células formadoras de rosetas E, si están bajas.
- 5.- Aumenta la citotoxicidad contra tumores.

**In vitro:**

- 1.- Aumenta la transformación no específica de linfocitos.
- 2.- Estimula la producción específica de MIF.
- 3.- Las células blanco son las T inmunológicamente competentes.

Desde 1970 el Factor de Transferencia se ha usado en inmunoterapia e inmunoprolifaxis en enfermedades en las cuales esta comprometida la respuesta inmune mediada por células. Se a usado en inmunodeficiencias antígeno-específicas o no específicas, en neoplasias y una gran variedad de enfermedades virales, micobacteriales y micóticas (2,3,4,5,16).

El Factor de Transferencia se ha utilizado en la terapia contra el herpes zoster. En 1980 Russell realiza un trabajo en el cual administra Factor de Transferencia (obtenido de linfocitos de donadores que habian padecido varicela), a niños que padecen leucemia

linfocítica aguda. Russell lo administra como profiláctico o en caso de infección por el virus U-Z (4,20).

En 1905 Fudenberg reporta un caso de herpes zoster ocular, el cual remite en seis horas al aplicar Factor de Transferencia (6).

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El herpes zoster es una infección viral que se manifiesta por dolor y producción de vesículas en la región afectada por el nervio involucrado. La inflamación y necrosis del nervio produce neuralgia severa, el dolor puede persistir durante meses, sobre todo cuando el enfermo es de edad avanzada o cuando disminuyen sus defensas inmunológicas.

Cuando el paciente esta comprometido inmunológicamente, puede sufrir invasión a órganos internos, sufriendo mayor daño. Es necesario por tanto, reforzar su respuesta de defensa celular con el fin de eliminar rápidamente al virus.

Como anteriormente se ha mencionado, es posible transferir la respuesta de defensa celular aplicando Factor de transferencia, con lo cual se intenta reducir el daño producido por el virus.

## OBJETIVOS

- 1.- Proponer el uso de Factor de Transferencia como alternativa de terapia en pacientes con herpes zoster.
- 2.- Valorar inmunologicamente los efectos del Factor de Transferencia, en pacientes con herpes zoster.
- 3.- Correlacionar los datos clínicos y de laboratorio en la terapia con Factor de Transferencia en enfermos de Herpes Zoster.
- 4.- Realizar un estudio comparativo de los efectos de la terapia con Factor de Transferencia en pacientes no inmunocomprometidos vs. pacientes inmunocomprometidos.

## HIPOTESIS

Se ha demostrado por diferentes estudios que el Factor de Transferencia es capaz de transferir la respuesta inmune mediada por células (sin transferir la humoral). Sabemos también que la respuesta inmune celular tiene gran relevancia en la eliminación de infecciones virales, por lo que si aplicamos Factor de Transferencia en las primeras fases de la enfermedad, la infección será eliminada más rápidamente, acortándose el tiempo del padecimiento, evitando que el nervio sufra mayor daño y también disminuyendo la neuropatía postherpética.

## MATERIAL

Este estudio incluye 34 pacientes con herpes zoster, de estos, 10 eran pacientes inmunocomprometidos y 10 no inmunocomprometidos, los cuales fueron sometidos a tratamiento con factor de transferencia y evaluación inmunológica.

### I.- MATERIAL BIOLÓGICO

- a.- Leucocitos de sangre periférica de individuos sanos.
- b.- Leucocitos de sangre periférica de pacientes con Herpes Zoster (con menos de una semana de evolución).
- c.- Glóbulos rojos de carnero.
- d.- Hemolisina (Igm), dilución subaglutinante.
- e.- Suero humano fresco diluido 1:40 con solución salina amortiguada.
- f.- Antígenos:
  - 1.- PFD (Instituto Nacional de Higiene S.S.).
  - 2.- Candidina (Departamento de Inmunología E.N.C.B.).
  - 3.- Varidasa (LEDERLE).
- g.- Heparina (ABBOT) 1,000 UI/ml.

## II.- MATERIAL QUIMICO

- a.- Solución salina amortiguada.
- b.- Ficoll-Hypaque, densidad 1.077 + 0.001 g/ml.
- c.- Alsever.
- d.- Medio de cultivo MEM.

## III.- EQUIPO

- a.- Pipeta de Thoma para cuenta de blancos.
- b.- Vortex-Genie (Scientific Industries Inc.).
- c.- Agitador para pipetas de Thoma (Aparatos Científicos S.A.).
- d.- Camara de Neubauer (Proper Co.).
- e.- Microscopio óptico (Carl Zeiss de México Co.).
- f.- Centrífuga clínica (Aparatos Científicos S.A.).
- g.- Baño María (Precisión Scientific Co.).
- h.- Centrífuga refrigerada (Sorvall).
- i.- Tubos de diálisis (Sargent Welch), corte máximo 10,000 Daltones.
- j.- Liofilizadora (Divirtis Co.).



## DESARROLLO DEL TRABAJO

Para determinar que los pacientes (en el caso del grupo de no inmunocomprometidos) entrarían en el protocolo de trabajo, se les solicitó a los médicos de la Clínica del Dolor del Hospital General de México (SSA), que hicieran el diagnóstico clínico para determinar el herpes zoster. Los pacientes escogidos fueron aquellos en los cuales se determinó que el tiempo de evolución era menor a 10 días. Esto con el objeto de valorar el efecto de Factor de Transferencia en cuanto a evitar la neurítis.

Una vez que eran valorados en el Hospital General se les revizaba nuevamente en la Clínica del Departamento de Inmunología de la E.N.C.B.. Se les realizó sus estudios inmunológicos antes de aplicar la primera dosis de Factor de Transferencia. Hecho esto se les citaba a las 48 horas para revisar sus intradermoreacciones y sus lesiones. En este momento el médico determinaba si era necesario aplicar otra dosis de Factor de Transferencia.

Cuando el paciente estaba en franca recuperación se

le citaba de 30 a 60 días después para valorarlos nuevamente y hacerles sus estudios inmunológicos.

En el caso del grupo de pacientes inmunocomprometidos fueron enviados del Centro Médico La Raza, en donde se valoró su estado clínico ya que estos pacientes se encontraban en tratamiento por procesos mieloproliferativos. Estos pacientes habían recibido quimioterapia, radioterapia y también esplenectomizados.

En todos los casos de pacientes inmunocomprometidos se aplicó cuatro dosis de Factor de Transferencia (una cada tercer día) y en los no inmunocomprometidos tres dosis como máximo.

## TECNICAS

### PREPARACION DE FACTOR DE TRANSFERENCIA

- a.- Se obtiene 500 ml de sangre periférica en bolsas con anticoagulante de citrato de sodio.
- b.- Se separa el plasma rico en leucocitos centrifugando a 400 g durante 30 minutos a 5°C.
- c.- El plasma rico en leucocitos se centrifuga a 900 g durante 30 minutos a 5°C.
- d.- El sedimento (leucocitos) se pasa a un matraz Erlenmeyer de 25 ml.
- e.- Se procede al rompimiento celular mediante pases alternados de congelación-descongelación: 10 pases de baño María a 37°C y baño de hielo seco-alcohol etílico.
- f.- El lisado se dializa contra 100 ml de agua libre de pirógenos en un recipiente de vidrio adecuado, durante 18 hrs. a 4°C.
- g.- El dializado se pasa a frascos en donde es liofilizado.
- h.- El liofilizado se almacena a -70°C hasta su uso.

Todo el proceso para la obtención del Factor de Transferencia se realiza en condiciones de esterilidad.

## DETERMINACION DE LINFOCITOS T Y B EN SANGRE PERIFERICA

a.- Preparación de glóbulos rojos de carnero (GRC) para la cuantificación de linfocitos T.

1.- Se toman GRC y se lavan 3 o 4 veces con solución salina amortiguada (SSA) por centrifugación a 400 g y se ajustan al 1% con SSA para obtener 10 ml.

b.- Preparación de GRC sensibilizados para la cuantificación de linfocitos B.

1.- En un tubo cónico de 10 ml se toman 5 ml de una suspensión al 5% de GRC lavados.

2.- Se agrega 5 ml de hemolisina (dilución subaglutinante) diluida con SSA.

3.- Incubar a 37°C durante 30 minutos, agitando cada 10 minutos.

4.- Lavar tres veces con, SSA centrifugando a 400 g durante 10 minutos cada vez y resuspender nuevamente en 5 ml de SSA.

5.- Añadir 5 ml de suero humano fresco como fuente de complemento. Diluido 1:40 en SSA.

6.- Incubar a 37°C por 30 minutos, agitando cada 10 minutos.

7.- Lavar tres veces con SSA centrifugando a 400 g durante 10 minutos cada vez. Ajustar la suspensión al 1% con SSA.

**c.- Obtención de linfocitos de sangre periférica.**

1.- Extraer 5 ml de sangre periférica con jeringa previamente heparinizada con 0.05 ml de heparina 1,000 UI/ml.

2.- Diluir la sangre 1:2 con SSA.

3.- Colocar en dos tubos de 13 x 100 2.5 ml de Ficoll-Hypaque y adicionar cuidadosamente por las paredes del tubo la sangre diluida para formar un gradiente.

4.- Centrifugar a 400 g durante 30 minutos.

5.- Separar la interfase rica en linfocitos con ayuda de una pipeta Pasteur.

6.- Transferir a un tubo de 13 x 100 y lavar tres veces con SSA centrifugando a 1,000 g durante 10 minutos cada vez.

7.- Resuspender las células en SSA y ajustar a 4 millones por ml.

**d.- Determinación de Linfocitos B por medio de la técnica de rosetas EAC.**

1.- Colocar en un tubo de 10 x 75 0.25 ml de la

suspensión de linfocitos.

- 2.- Agregar 0.25 ml de GRC sensibilizados y mezclar.
- 3.- Centrifugar a 200 g por 3 minutos.
- 4.- Reposar por 15 minutos a temperatura ambiente.
- 5.- Leer en el microscopio el porcentaje de células que forman rosetas (linfocito con al menos tres eritrocitos adheridos).

e.- Determinación de Linfocitos T por el método de rosetas E.

- 1.- Colocar en un tubo de 10 x 75 0.25 ml de la suspensión de linfocitos.
- 2.- Agregarle 0.25 de la suspensión de GRC lavados al 1%.
- 3.- Mezclar e incubar a 37°C durante 15 minutos.
- 4.- Incubar a 4°C durante 18 horas.
- 5.- Leer en el microscopio para determinar el porcentaje de células formadoras de rosetas.

f.- Determinación de la inmunidad celular "in vivo",  
Intradermorreacciones (IDR).

Se aplica en el antebrazo 0.1 ml por vía intradérmica de cada uno de los antígenos mencionados en la lista de material biológico.

La lectura se toma a las 48 horas midiendo en mm el

diámetro de la zona de induración.

Se toma como positivo cuando la zona de induración tiene al menos 5 x 5 mm.

## RESULTADOS

Observamos que los pacientes que reciben el tratamiento con Factor de Transferencia en los inicios de la infección, muestran una mejoría clínica notable, entrando en remisión mucho más rápidamente que personas a las cuales no se les dio tratamiento por haber pasado más de una semana desde la aparición de las primeras lesiones. Esto sucedió con ambas poblaciones.

El dolor durante el cuadro agudo desapareció o su intensidad fue menor con el tratamiento.

En todos los casos la mejoría era notable desde la aplicación de la segunda dosis de Factor de Transferencia.

En el grupo de pacientes inmunocomprometidos no se presentó ninguna invasión a órganos internos. Se presentó un 10 % de neuropatías postherpéticas.

En el grupo de no inmunocomprometidos no se presentaron complicaciones así como también la ausencia de neuropatía postherpética.



Del grupo de no inmunocomprometidos (ver tabla 1 y figuras 1 y 2) podemos observar que no existe diferencia estadística significativa para linfocitos T ( $P > 0.05$ ) así como para linfocitos B ( $P > 0.05$ ) en la prueba T de Student, antes y después del tratamiento con Factor de Transferencia.

Para el grupo de inmunocomprometidos (ver tabla 4 y figuras 4 y 5) sí existe diferencia estadística para linfocitos T ( $P < 0.05$ ) y linfocitos B ( $P < 0.05$ ).

A todos los pacientes se les hizo la determinación de sus valores celulares para linfocitos T y B, por la técnica de formación de rosetas con eritrocitos de carnero.

En las pruebas intradérmicas para PPD, candidina y varidasa (ver tablas 2 y 5, figuras 3 y 6) se observa tendencia a la positividad de las reacciones.

Además se realizó la cuantificación de inmunoglobulinas para 10 pacientes tomados al azar del grupo de no inmunocomprometidos (Tabla 3). En donde podemos observar que para IgA e IgG no existe diferencia estadística ( $P > 0.05$  y  $P > 0.05$  respectivamente) no

siendo así para IgM ( $P < 0.05$ ) en donde si hay diferencia.

Todos los análisis antes mencionados se realizarán para todos los pacientes, antes de la aplicación de Factor de Transferencia y tres meses después del tratamiento.

PACIENTES	ANTES		DESPUES	
	% ROSETAS E	% ROSETAS EAC	% ROSETAS E	% ROSETAS EAC
A.B.G.	29	46	43	40
M.V.P.	42	24	22	28
G.P.P.	45	38	41	30
A.G.C.	24	28	36	30
M.E.C.	41	31	45	26
B.S.V.	60	28	38	26
C.P.F.	15	28	44	39
C.C.U.	48	38	51	28
J.M.V.	39	--	45	38
A.J.R.	42	35	40	39
C.S.F.	48	48	50	36
J.A.B.	44	26	42	12
A.A.G.	32	22	40	36
L.N.B.	39	24	44	22
G.R.V.	32	38	61	20
I.R.A.	24	30	45	36
A.L.S.	40	18	46	28
D.M.G.	44	46	46	40

TABLA 1

CUENTA DE LINFOCITOS T Y B POR EL METODO DE ROSETAS E Y EAC RESPECTIVAMENTE. ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO CON FACTOR DE TRANSFERENCIA. GRUPO SIN OTRA ENFERMEDAD.

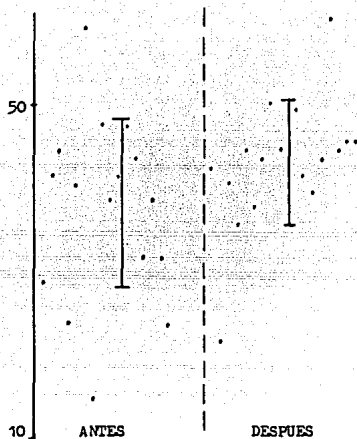


FIGURA 1

LINFOCITOS T

ANTES

$\bar{x} = 38.2$

DS = 10.6

DESPUES

$\bar{x} = 43.2$

DS = 7.6

LINFOCITOS POR EL ME-  
TODO DE ROSETAS. PA-  
CIENTES SIN OTRA EN-  
FERMEDAD.

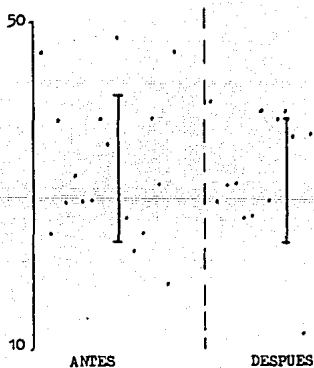


FIGURA 2

LINFOCITOS B

ANTES

$\bar{x} = 32.2$

DS = 8.9

DESPUES

30.3

7.9

PACIENTES	ANTES			DESPUES		
	PPD	CAN	VAR	PPD	CAN	VAR
A.B.G.	9x9	12x15	11x11	13x15	5x5	11x10
M.V.P.	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	10x10
G.P.P.	9x9	5x5	10x10	5x5	NEG	NEG
A.G.C.	7x7	NEG	6x6	5x5	NEG	6x5
M.A.C.	NEG	5x5	NEG	5x5	NEG	NEG
B.S.V.	NEG	NEG	NEG	5x6	NEG	8x6
C.P.F.	NEG	NEG	5x5	5x5	NEG	NEG
C.C.U.	NEG	5x5	5x6	5x5	NEG	NEG
J.M.V.	7x7	NEG	NEG	20x20	5x5	NEG
A.J.R.	7x8	NEG	12x11	5x5	NEG	NEG
C.S.F.	9x7	NEG	5x5	6x6	NEG	NEG
J.A.B.	NEG	NEG	5x6	5x5	NEG	NEG
A.A.G.	10x8	NEG	10x9	25x30	25x25	NEG
L.N.B.	--	--	--	NEG	5x5	NEG
G.R.V.	NEG	NEG	5x5	5x5	NEG	5x5
I.R.A.	--	--	--	5x5	5x5	NEG
A.L.S.	5x5	NEG	NEG	5x6	NEG	5x5
D.H.G.	NEG	NEG	8x8	5x5	NEG	9x9

TABLA 2

INTRADERMORREACCIONES ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO CON FACTOR DE TRANSFERENCIA. PACIENTES SIN OTRA ENFERMEDAD (VALORES EN mm).

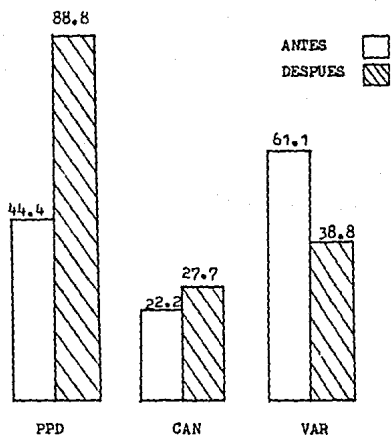


FIGURA 3

COMPARACION DE % DE POSITIVIDAD DE INTRADERMORREACCIONES ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO CON FACTOR DE TRANSFERENCIA. PACIENTES SIN OTRA ENFERMEDAD.

PACIENTES	ANTES			DESPUES		
	IgA	IgG	IgM	IgA	IgG	IgM
G.S.L.	175	1150	75	159	1060	82
A.M.G.	297	1180	190	309	1410	145
J.M.V.	441	1340	107	342	1420	104
A.G.C.	220	1680	54	240	1950	48
B.S.V.	112	1010	176	102	972	144
C.C.U.	496	1730	212	374	1540	195
C.P.F.	552	1330	86	474	1120	88
M.V.P.	237	1470	273	212	1440	212
G.P.P.	311	772	236	304	864	181
M.E.C.	98	1280	168	91	1110	125

VALORES DE REFERENCIA

IgA 70- 312 mg/dl

IgG 639-1349 mg/dl

IgM 56- 352 mg/dl

TABLA 3

CUANTIFICACION DE IMMUNOGLOBULINAS EN SUERO, POR NEFELOMETRIA,

ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO CON FACTOR DE TRANSFERENCIA.

GRUPO TOMADO AL AZAR DE PACIENTES SIN OTRA ENFERMEDAD.

PACIENTE	ANTES		DESPUES	
	% ROSETAS E	% ROSETAS EAC	% ROSETAS E	% ROSETAS EAC
E.S.	50	50	61	29
S.O.R.	43	60	43	56
I.T.	34	30	46	37
N.C.G.	46	45	55	40
E.A.H.	44	59	60	35
G.G.	35	57	45	60
J.G.V.	56	69	40	39
G.R.R.	38	50	47	40
A.L.J.	44	47	48	29
O.S.E.	39	43	47	32
C.A.P.	39	45	47	35
M.P.	44	39	65	40
H.G.C.	58	41	59	38
G.M.R.	28	30	39	45
R.A.	29	35	39	28
I.S.	40	42	47	30

TABLA 4

LINFOCITOS T Y B POR LA TECNICA DE ROSETAS E Y EAC RESPECTIVAMENTE. PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN EN DIFERENTES ESTADIOS, TRATADOS CON RADIOTERAPIA, QUIMIOTERAPIA Y ESPLENECTOMIA. VALORES ANTES Y DESPUES DE LA APLICACION DE FACTOR DE TRANSFERENCIA.



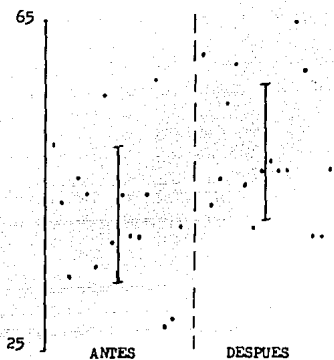
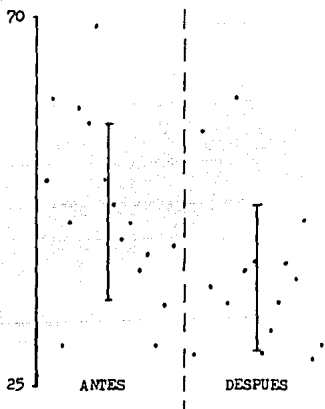


FIGURA 4

LINFOCITOS T	
ANTES	DESPUES
$\bar{x} = 41.6$	49.2
DS = 8.4	8.2



LINFOCITOS POR EL METODO DE ROSETAS. PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN.

FIGURA 5

LINFOCITOS B	
ANTES	DESPUES
$\bar{x} = 46.3$	38.3
DS = 10.8	9.1

PACIENTE	ANTES			DESPUES		
	PPD	CAN	VAR	PPD	CAN	VAR
E.S.	NEG	NEG	10x10	NEG	5x5	10x10
S.O.R.	5x5	NEG	NEG	5x5	5x5	10x10
I.T.	NEG	NEG	5x5	NEG	NEG	20x20
N.C.G.	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	6x6
E.A.H.	NEG	NEG	10x10	5x5	6x6	7x7
G.G.	NEG	NEG	15x15	NEG	13x13	7x9
J.G.V.	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
G.R.R.	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	5x5

TABLA 5

INTRADERMORREACCIONES ANTES Y DESPUES DE LA TERAPIA CON FACTOR DE TRANSFERENCIA. PACIENTES CON ENFERMEDAD DE HODGKIN EN DIFERENTES ESTADIOS, CON TRATAMIENTO DE RADIOTERAPIA, QUIMIOTERAPIA Y ESPLENECTOMIA (VALORES EN mm).

ANTES  
DESPUES

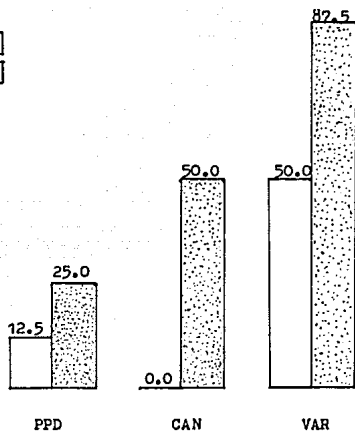


FIGURA 6

COMPARACION DE % DE POSITIVIDAD DE INTRADERMORREACCIONES ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO CON FACTOR DE TRANSFERENCIA. PACIENTES CON ENFERMEDAD DE HODGKIN EN DIFERENTES ESTADIOS, CON TRATAMIENTO DE RADIOTERAPIA, QUIMIO-TERAPIA Y ESPLENECTOMIA.

## DISCUSION DE RESULTADOS

El sistema inmune ha estado activo constantemente por millones de años en la respuesta al ataque continuo de virus, bacterias y otros parásitos. Tiene un sistema muy eficiente que reconoce material extraño en el organismo e inmediatamente se disparan una gran variedad de respuestas las cuales su propósito es inactivar o matar al invasor, algunas veces a costa de daño a los tejidos del huésped, de esta manera la infección se elimina y la función del tejido es restaurada a la normalidad. Si el sistema inmune es completamente efectivo, la infección viral puede terminar rápidamente en más o menos una semana, antes de que se produzca demasiado daño (7,8).

Los virus pueden realizar en ocasiones largos periodos de incubación (meses en el caso de la rabia y hepatitis B). En pocos casos no son eliminados del organismo y permanecen por largos periodos, multiplicándose continuamente o persistiendo en una forma no infecciosa.

Varios virus actúan activando mecanismos supresores en lo cual las células T reciben particular atención,

esta activación puede tener como resultado inmunosupresión específica u general (8).

En el caso del herpes zoster se sabe que el virus se aloja en las células ganglionares después de una infección primaria de varicela, esto trae como consecuencia que el virus quede oculto a la acción tanto del sistema inmune humoral como celular. Evadiendo de esta manera su eliminación total del organismo (13).

La mejoría clínica de los pacientes inmunocomprometidos así como los no inmunocomprometidos, es muy notable. Teniendo en cuenta la historia natural de la enfermedad, en ambos grupos no existieron complicaciones tales como invasión del virus a órganos internos y en cuanto a la neuropatía postherpética solo se presentó en 10 % de los pacientes inmunocomprometidos.

En las primeras dosis aplicadas de factor de transferencia se observó en forma importante la disminución del dolor. Este efecto puede ser producto de la transferencia e inducción de la respuesta inmune de tipo celular la cual tendría la capacidad de parar la replicación activa del virus y por lo tanto evitar las

complicaciones, lo cual podemos confirmar al observar un cambio estadístico significativo en los valores de linfocitos T para el grupo de pacientes inmunocomprometidos, en donde el valor de  $P < 0.05$ , cuando se comparan los datos antes y después de la aplicación de factor de transferencia. Para el grupo de no inmunocomprometidos, no existe diferencia estadística ( $P > 0.05$ ) en los valores de linfocitos T, antes y después del tratamiento.

En el caso de los resultados comparativos para linfocitos D, antes y después de la aplicación del factor de transferencia, observamos que para los inmunocomprometidos si existe diferencia estadística ( $P < 0.05$ ) y para los no inmunocomprometidos no existe diferencia ( $P > 0.05$ ).

Esto nos lleva a pensar en que sobre los pacientes que sufren deficiencias inmunológicas, tiene un efecto mayor la terapia con factor de transferencia, incrementando su capacidad de respuesta. Esto nos es sugerido por los cambios en los parametros inmunológicos efectuados a lo largo del tratamiento de los dos grupos en estudio, así podemos ver que en el grupo de pacientes no inmunocomprometidos en los cuales desde un principio

no se observan alteraciones inmunológicas, no encontramos diferencias estadísticas significativas después del tratamiento. No siendo así para el grupo de pacientes inmunocomprometidos donde encontramos una clara disminución de sus estudios inmunológicos al inicio del tratamiento, y que posteriormente a la aplicación de factor de transferencia si se ve un cambio estadístico significativo en cuanto a todos sus parámetros inmunológicos.

Al hacer una cuantificación de las inmunoglobulinas IgA, IgG e IgM de 10 pacientes (tomados al azar), del grupo no inmunocomprometido (tabla 3), no existen diferencias significativas en IgA ( $P > 0.05$ ) e IgG ( $P > 0.05$ ) excepto para IgM ( $P < 0.05$ ) por lo que no podemos decir que la producción de anticuerpos tenga relevancia en la mejoría y recuperación de los enfermos. En estos es más importante la acción del sistema inmune de tipo celular que se ve incrementada con la aplicación de factor de transferencia.

Los resultados de las intradermorreacciones (tablas 2 y 5) muestran la tendencia a reaccionar positivamente después de la aplicación de Factor de Transferencia. Demuestra también que la aplicación de Factor de

Transferencia aumenta la reacción de tipo celular in vivo.

Los datos estadísticos arrojan resultados que para un grupo confirman la significancia en los cambios, pero biológicamente podemos evaluar los resultados del tratamiento y podemos observar que este sí produce un cambio muy importante en la recuperación y la salud del paciente mejorando sobre todo la respuesta inmune celular, en los pacientes en donde existe mayor deterioro inmunológico.

La forma en la cual actúa el Factor de Transferencia no se ha dilucidado en todos sus aspectos, pero, se sabe que actúa también como un inductor de interferón, además de inducir una respuesta no específica, incrementando la respuesta inmune, factores que son de importancia en el curso de la eliminación del virus causante del Herpes Zoster.



## CONCLUSIONES

- 1.- El Factor de Transferencia es de gran ayuda terapéutica, sobre todo en enfermedades en las cuales la respuesta inmune celular tiene mayor importancia, como sucede en la infecciones de tipo viral.
- 2.- La aplicación de Factor de Transferencia inespecífico incrementa el número de células que participan en la respuesta inmune celular en pacientes inmunocomprometidos.
- 3.- El Factor de Transferencia actúa rápidamente evitando que el virus se desarrolle causando daño al nervio involucrado y evitándose así de esta manera la neuralgia postherpética.
- 4.- El Factor de Transferencia aumenta la respuesta de tipo celular "in vivo" (intradermoreacciones).

5.- Aunque mejoran las cantidades celulares de linfocitos B después de la aplicación de Factor de Transferencia, la producción de anticuerpos no se ve incrementada.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Arvin, A.M.; Koropchak, C.N.; Williams, B.R.G.; Grumet, F.C.; Funug, S.K.H.: Early Immune Response in Healthy and Immunocompromised subjects with Primary Varicella-zoster virus infection. The Journal of Infectious Diseases. Vol. 154, No. 3, september, 1966.
  
- 2.- Basten A. and Craft S.; Transfer Factor: Clinical Usage and Experimental Studies. Immunological Engineering. Edited by D. W. Jirsch Department of Surgery St. Michael's Hospital, 1978. University Park Press Baltimore.
  
- 3.- Department of Basic and Clinical Immunology and Microbiology. Medical University of South Carolina. Dializable Transfer Factor: Clinical Uses and Studies of Purification of the Activity. Publication No. 198.
  
- 4.- Estrada-Parra, S.; Velazco, C.O.; Reborá, F.; Díaz, M.L.; Padierna, J.: Inmunoterapia de la tuberculosis pulmonar avanzada con factor de

transferencia específico. Salud Pública de México.  
Vol. 25 No. 6, nov-dic. 1983.

5.- Fudenberg, H.H.; Levin, A.S.; Spittler, L.E.; Wybran,  
J. and Dyers, V.: The therapeutic uses of transfer  
factor. Hospital Practice, vol. 9 No.1 pp 95-104.  
January 1974.

6.- Fudenberg, H.H.: Ophthalmologic Herpes Zoster:  
Complete remission in six hours With Dilalizable  
Transfer Factor. J. Clin. Lab. Immunol 18:  
49-51 (1985).

7.- Harry Smith, F.R.S.; Arbuthnot, J.P.; Mims, C.A.:  
The Determinants of the Bacterial and Viral  
Pathogenicity. London . The Royal Society. 1983.

8.- Interactions of Viruses with the immune system.  
Clin. Exp. Immunol. (1986) 66, 1-16.

9.- Krup, Marcus A.; Chattun, M.J.; Tirenay, L.M.:  
Diagnostico Clínico y Tratamiento. 22a edición,  
Editorial el Manual Moderno. 1987.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 10.- Lawrence, H.S.: Immunobiology. Chapter 11, Transfer Factor and Cellular Immunity. Sinaver Associates Inc. Publishers. Stanford Conn. Third printing. February, 1972.
- 11.- Luna Nava, M.T.: Es específico el Factor de Transferencia? Tesis Profesional. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, I.P.N. 1980.
- 12.- Manual de Prácticas de Inmunología. Elaborado por el personal del Departamento de Inmunología de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, del I.P.N. 1983.
- 13.- Marcy, S.M., Kibrick, S., Infectious Diseases. Chapter 09, Varicela and Herpes Zoster. Harper and Row. 1977.
- 14.- Russel, W.G.; Meyers, M.G.; Monroe, M.V.: Transfer Factor for the prevention of varicella-zoster infection in childhood leukemia. The New England Journal of Medicine. August 14, 1980. Vol. 303 No. 7.

- 15.-- Stites, D.P.; Fudenberg, H.H.; Stobo, J.D.; Wells, J.V.: *Inmunología Básica y Clínica*. Editorial El Manual Moderno, 5a edición.
- 16.-- Arala-Chavez M. P.; Maija Horsmanheimu; J. M. Goust and H. Hugh Fudenberg: *Biological and Clinical Aspects of Transfer Factor*. Immunological Engineering. Edited by D. W. Jirsch Department of Surgey St. Michael's Hospital, 1970. University Park Press Baltimore.
- 17.-- Denis R. Burger, Arthur A. Vandembark, Wesley Dunnick, William Kraybill, G. Doyle Daves and R. Mark Vetto. *Human Transfer Factor: Estructural Properties Suggested By HFRP Chromatography and Enzimatic Sensitivities*.
- 18.-- Leo A. Andron and N. S. Ascher. *Transfer Factor in vitro, Chromatography of components That Enhance Antigen Induced Linfocite Proliferation*. *Journal of Immunology and Immunopathology* 9, 157-165 (1987).
- 19.-- Gregory D. Wilson and H. Hugh Fudenberg. *Is controversy about "transfer Factor therapy" nearing an end ? Immunology Today*. vol 4, No. 6, 1983.

20.- Russell W. Steele. Transfer Factor and Cellular Reactivity to Varicella-Zoster Antigen in Childhood Leukemia. Cellular Immunology 50, 202-289 (1980).