



Universidad Nacional Autónoma de México

Escuela Nacional de Estudios Profesionales

"Zaragoza"

23. No 89

HERPES LABIAL

Patogenicidad, Inmunidad y Tratamiento

T E S I S

Que para obtener el título de:

CIRUJANO DENTISTA

P r e s e n t a ;

Ma. de la Asunción S. Lomelí Velázquez

México, D. F.

1982





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

I N D I C E

	pag:
I.- Proyecto Inicial	1
II.- Introducción	6
III.- Generalidades y Clasificación	13
a).- morfología	14
b).- Propiedades Físicas y Químicas	15
IV.- Epidemiología	22
V.- Mecanismo de Infección In Vitro	26
VI.- Efecto Citopático	35
VII.- Curso Clínico	38
VIII.- Gingivoestomatitis herpética	41
IX.- Poder Oncogénico del herpes	48
X.- Estudios en animales de Laboratorio	60
XI.- métodos de Diagnóstico	62
XII.- Inmunidad	75
XIII.- Probable Vacuna	79
XIV.- Tratamiento	81
a).- Primeros Fármacos	81
b).-Fármacos más recientes	85
XV.- Resultados	95
XVI.- Conclusiones	99
XVII.- Propuestas y recomendaciones	100
XVIII.- Bibliografía	101

P R O Y E C T O

a).- Título del proyecto:

HERPES LABIAL; Patogenicidad, Inmunidad y Tratamiento.

b).- Area específica del proyecto :

Patología

c).- Personas que participan:

Asesor: Dr. Armando Bayona González

Alumno: María de la Asunción Sebastiana Lomelí Velázquez

d).- Fundamentación de la elección del tema:

Los virus son los microorganismos más pequeños capaces de producir una infección. Las lesiones provocadas por virus son muy comunes, la enfermedad puede atacar sólo a la boca; ó bien, la mucosa puede verse afectada como consecuencia de una diseminación de otra parte del organismo, ajena a la boca.

Frecuentemente, cuando el individuo es infectado por un virus, se despierta su respuesta inmune, produciéndose anticuerpos protectores o neutralizantes contra la invasión, así como también de protegerlo de otra. Sin embargo lo anterior no se cumple para una infección por el virus del herpes.

Las enfermedades producidas por el herpes Virus que afecta a la boca son:

a).- estomatitis herpética

b).- herpes labial

Se considera que un 40 - 70% padecen de infecciones crónicas

latentes y éstas sufren una reactivación por factores tales como el resfriado común, fiebre, exposición directa a los rayos del sol, cirugía del trigémino y algunos traumatismos mecánicos como son ciertos padecimientos odontológicos.

Tomando en cuenta la frecuencia tan alta que posee este padecimiento, así como su importancia en la odontología, se decidió hacer una investigación a fondo, de este tema.

e).- Planteamiento del Problema:

Consideremos que los aspectos más importantes para la investigación del herpes simple son tres:

1.- Patogenicidad: Solo conociendo la susceptibilidad a este padecimiento, su epidemiología, el mecanismo de infección y las vías de transmisión; podemos proponer medidas preventivas para no contraer la enfermedad, confiriéndole con esto al odontólogo un importante papel activo.

2.- Inmunidad: Estudiando la respuesta inmune de un individuo infectado con herpes, tanto humoral como celular; podemos entender mejor las infecciones recurrentes.

3.- Tratamiento: Creemos necesario el hacer una revisión de todos los fármacos que se han usado en el tratamiento del herpes labial, incluyendo aquellos en vías de experimentación; de tal manera que el Odontólogo se interese por un tratamiento efectivo.

f).- Objetivos:

- Se estudiará el virus herpes simplex desde el punto de vista

Patológico, Inmunológico y su Tratamiento.

I.- Patogenicidad:

- Clasificación y morfología del virión.
- Propiedades físicas y químicas.
- Epidemiología.
- Mecanismo de acción in vitro.
- Efecto citopático.
- Cuadro Clínico.
- Probable poder oncogénico.
- Estudios en animales de laboratorio.
- Métodos de diagnóstico.

II.- Inmunidad:

- Respuesta inmune hacia la infección
- Probable vacuna.

III.- Tratamiento:

- Fármacos ya usados.
- Fármacos que recientemente se han descrito.

g).- Hipótesis de Trabajo:

El Herpes Labial constituye una de las infecciones bucales más frecuentes en Odontología. Se hará una revisión bibliográfica extensa, se estudiarán los más recientes adelantos, buscando aquellas medidas preventivas, que puedan contribuir a la resolución de este grave problema.

h).- Material y métodos:

Se aplicara el método Científico.

Se contará con el siguiente material:

Libros Consultados:

- Finegold S.M., Martin W.J., Scott E.G.: Bailey and Scott's Diagnostic microbiology. 5th edition. The C.U. Mosby Company 1978. Cap. 33.
- Davidsohn I, Henry J.B.: Tood-Sanford Clinical Diagnosis by Laboratory metnoas. 15th edition. W.B. Saunders Company. 1974 Cap. 21.
- Pelczar M.J. JR., Reid R.D. : microbiología. Segunda edición libros McGraw - Hill. 1960. pag.- 225-250.
- Guinta J. ; Patología Bucal. Primera edición Editorial Interamericana. 1978 pag.- 74 - 75
- Jawetz Ernest. manual de microbiología médica septima edición Editorial El manual moderno S.A. 1977. pag.- 242 - 587.
- Davis D. B.; Dulbecco R.; Eisen H. N.; Ginsberg H. S.; Wood W.B.; McCarty M.: microbiology. Second edition, The Harper and Row Publishers, 1973 U.S.A.

Y citas bibliográficas que se anexan.

j).- Cronograma de actividades:

- Presentación del tema
- Aceptación del tema (1 semana)
- Consultas bibliográficas (libros) (2 semanas)
- Consultas bibliográficas (revistas) (4 semanas)

- Estructuración de la tesis (2 semanas)
- Revisión de la tesis por parte del asesor (2 semanas)
- Corrección de la tesis (1 semana)
- Presentación de tesis.

INTRODUCCION :

Los virus son los microorganismos más pequeños capaces de producir una enfermedad infecciosa. Son de menor tamaño que las bacterias más chicas y se aíslan mediante técnicas especiales. Se pueden observar con el microscopio electrónico y se componen de una capa proteínica externa, que rodea a un núcleo interno de ácido ribonucleico (RNA) ó de ácido desoxirribonucleico (DNA).

Viven en el interior de las células y utilizan el mecanismo metabólico de éstas para su propia reproducción. Escogen característicamente células específicas del organismo. Esta tendencia a instalarse, escoger o tener afinidad con determinadas células se denomina tropismo.

Los virus fueron clasificados antiguamente según los tejidos que atacaban ó infectaban como sigue:

Los virus dermatrópicos escogen piel y mucosa, en este grupo entran los virus que producen viruela, varicela, sarampión y el virus del herpes simple que afecta principalmente la boca.

Los virus neumotrópicos que atacan el aparato respiratorio y originan el resfriado común y la influenza. Los virus neurotrópicos se alojan en el sistema nervioso, el herpes zoster, encefalitis, rabia y poliomielitis son enfermedades causadas por estos virus. Los virus glandulotrópicos, que infectan las glándulas; la parotiditis epidémica es un ejemplo de ésta (75).

Por lo tanto, los clasifica siguiendo tres criterios:

a).- según el huésped al que ataca o sea; al nombre, animal, peces, insectos, plantas y bacterias.

b).- según su tamaño, forma y complejidad química y,

c).- según el tipo de tejido que ataca comunmente. (53)

Jawetz, usa la siguiente clasificación basándose en los siguientes criterios por orden de importancia:

1.- Tipo de ácido nucleico: RNA ó DNA, tira única ó doble.

2.- Tamaño y morfología, incluyendo el tipo de simetría, número de capsómeros y presencia de membranas.

3.- Susceptibilidad a los agentes físicos y químicos especialmente al éter.

4.- Propiedades inmunitarias.

5.- Métodos naturales de transmisión.

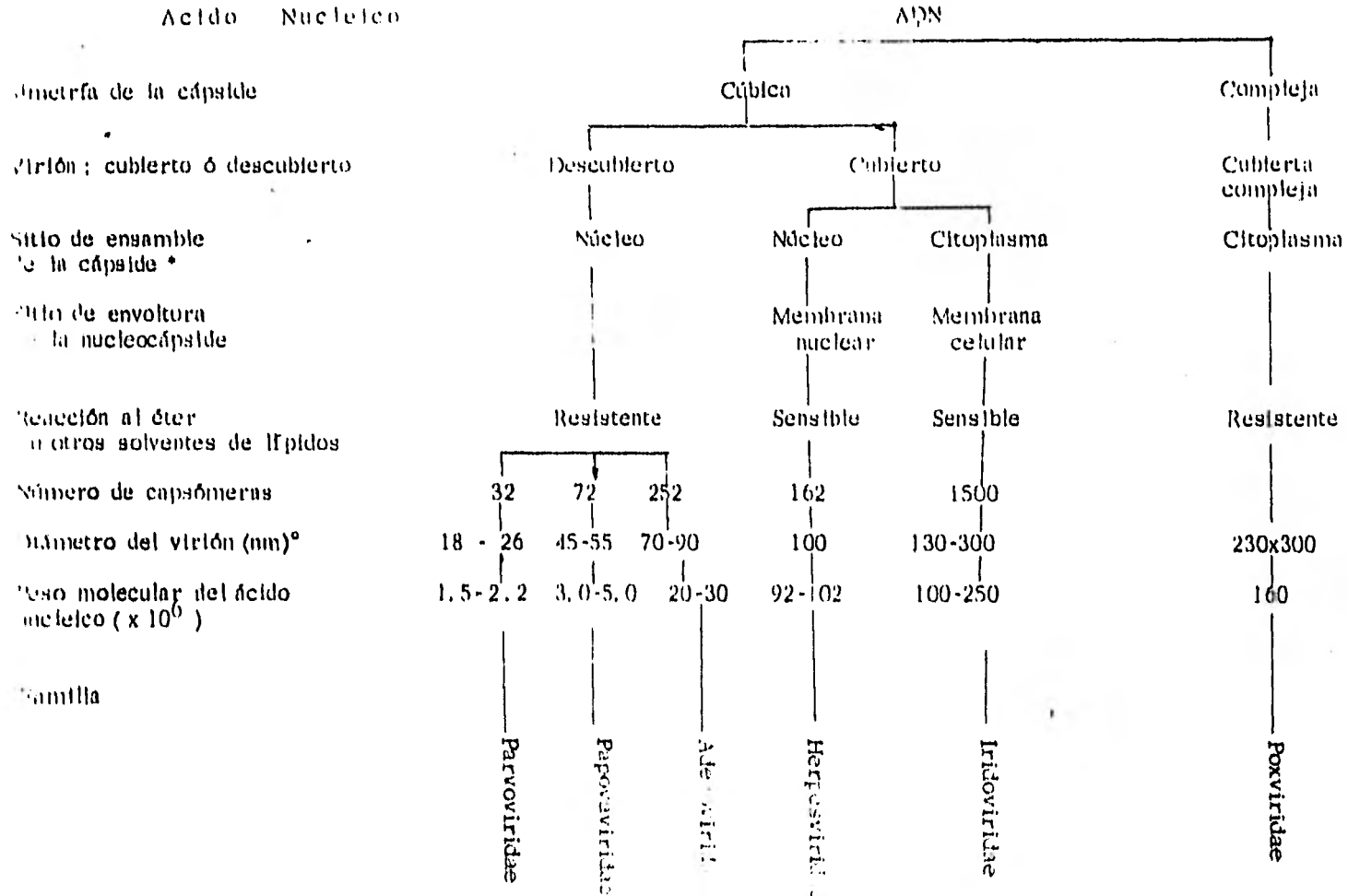
6.- Huésped, tejido y tropismos celulares.

7.- Patogenicidad, incluyendo la formación de cuerpos de inclusión.

8.- Sintomatología. (40)

Actualmente se pueden separar claramente a los virus en familias sobre la base del tipo y forma del genoma del ácido nucleico y del tamaño, forma, subestructura y modo de auto-replicación de la partícula viral. Los cuadros No. 1 y No. 2 muestran un esquema ampliamente usado mediante el cual se emplean estos criterios para la clasificación. No obstante, no hay un acuerdo completo entre los virólogos acerca de la importancia relativa de los criterios empleados pa-

Clasificación de Virus de Vertebrados que contienen ADN.



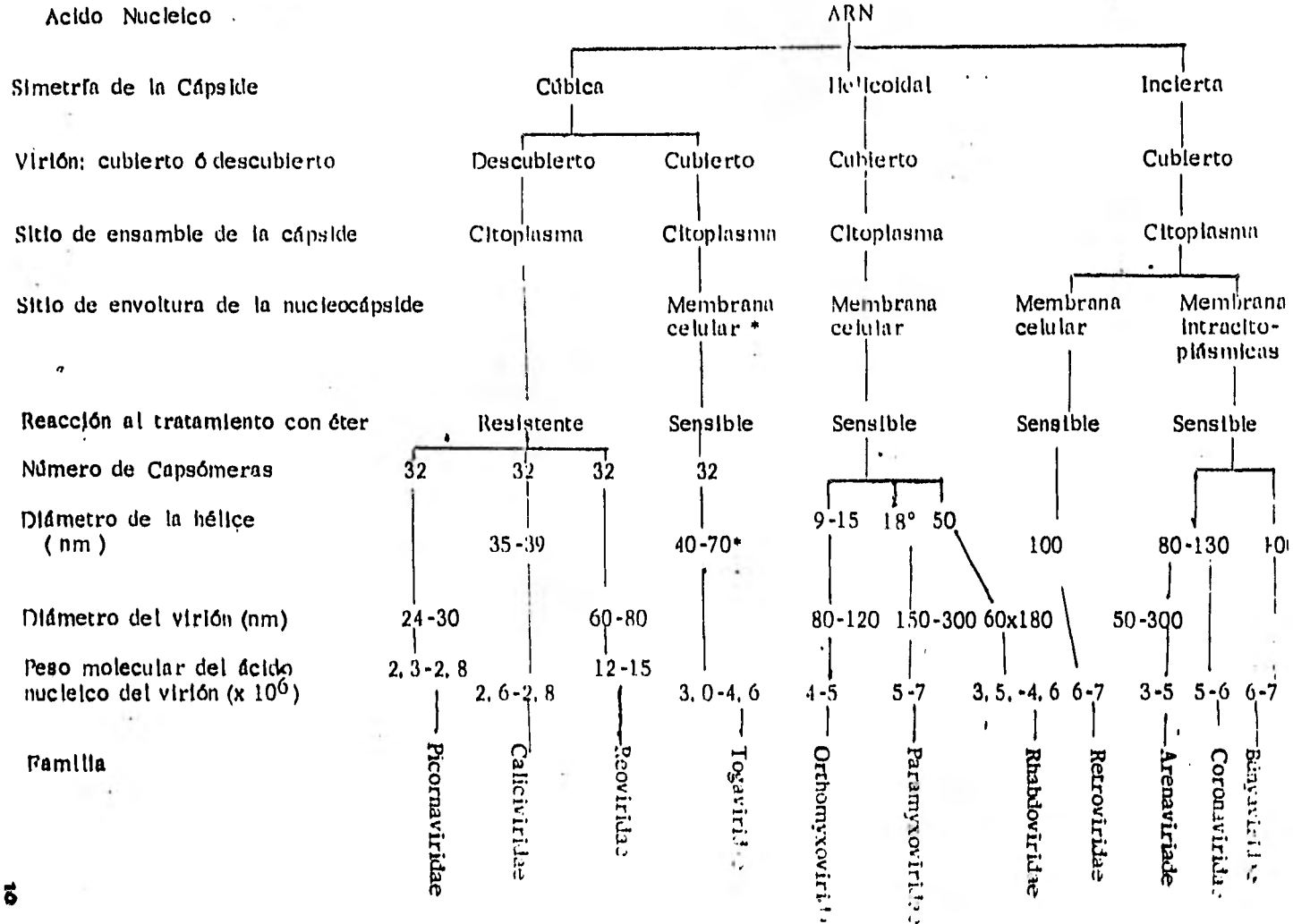
- * Para los virus de ADN cuyo ensamble de la cápside se lleva a cabo en el núcleo, hay una fase de replicación que ocurre en el citoplasma, como se ha comprobado por la detección de ARN mensajero viral asociado con polirribosomas.

- ° Diámetro, ó diámetro x longitud .

El virus descubierto tiene un diámetro de 100nm; sin embargo, el virus cubierto alcanza hasta 150nm de diámetro.

*** Manual de Introducción a las técnicas de Virología. XIII Reunión de Patólogos
Clínicos Cholula Puebla. Feb. 1981. Landa Quezada Alejandro y Remus Ruiz-Palacio**

CLASIFICACION DE VIRUS DE VERTEBRADOS QUE CONTIENEN ARN



- * Todas las propiedades de los Togaviridae se aplican a los géneros Alphavirus y Rubivirus; sin embargo, para los géneros Pestivirus y Flavivirus el recubrimiento se lleva a cabo en las membranas intracitoplásmicas, el número de capsómeros no está bien establecido, y los viriones son ligeramente más pequeños.
- o Todas las propiedades de las Paramyxoviridae se aplican a los géneros Paramyxovirus y Morbillivirus; sin embargo, en el género Pneumovirus el diámetro de la hélice es de 12 a 15 nm.

Diámetro , ó diámetro por longitud.

- * Manual De Introducción a las Técnicas de Virología. XIII. Reunión de Patólogos Clínicos Cholula Puebla. Feb. 1981. Alejandro Landa Quezada y Remus Ruiz-Palacios B.

ra clasificar a los virus. (80).

Las lesiones bucales provocadas por virus son muy comunes. La enfermedad puede afectar solo la boca y la infección puede diseminarse en forma concomitante afectando solo la mucosa u otras áreas.

Entre las infecciones que se limitan a la boca tenemos: estomatitis herpética y herpes labial, las que incluyen tanto piel como la boca son varicela, sarampión, parotiditis epidémica y herpes zoster.

Cuando el individuo es afectado por un virus, por lo común el sistema de defensa del organismo reacciona, identifica al virus como extraño y entre 10 días y dos semanas produce anticuerpos defensivos hasta dominar la infección. Es característico que la mayor parte de los virus produzcan inmunidad duradera a infecciones posteriores. Sin embargo son excepciones importantes el virus del resfriado común y el del herpes simple.

BIBLIOGRAFIA:

- 75.- Thoma, Kurt H. Patología bucal . 2a. edición TomoII Editorial Hispano Americana. México 1959. Pag. 1082-1086
- 53.- Pelcazar M.J. Jr. y Reid H.D. microbiología . 2a. edición. Libros Mc-Hill. 1966 pag.- 225-250,
- 40.- Jawetz Ernest Dr. manual de microbiología médica. 7a. edición Editorial el manual moderno S.A. 1977. pag.- 242-287.
- 80.- manual de Introducción a las Técnicas de Virología III. reunión de Patólogos Clínicos Cholula Puebla, feb. 1981. Banda Quezada

GENERALIDADES Y CLASIFICACION

El término Herpes se deriva de la palabra Herpein, la cuál significa arrastrarse y ha sido empleado por más de 2500 años. Pertenece a la familia Herpesviridae. Las manifestaciones clínicas de las infecciones herpéticas han sido descritas claramente durante los últimos 250 años. A pesar de esto, el agente causal no había sido identificado como un virus hasta el siglo XX.

Estudios seroepidemiológicos indican que del 80 al 90 % de la población adulta ha sido expuesta al herpes virus y solo el 40 % de éstos individuos, con evidencia serológica de una infección primaria experimenta lesiones recurrentes.

Debida a su amplia diseminación, las infecciones herpéticas localizadas constituyen un gran problema para el odontólogo.

Durante los últimos 20 años la investigación sobre el herpes ha avanzado considerablemente de tal manera que hoy en día sabemos cuál es su composición química de los virus, su ciclo de crecimiento y efecto citopático.

La naturaleza infecciosa del herpes fué demostrada por Grüter en 1922 (75) quien transmitió una queratitis herpética del hombre a la cornea de los conejos, no fué sino hasta el final de la década de los treinta cuando se demostró el papel etiológico del herpes virus en la gingivoestomatitis herpética.

El herpes labial es causado por el virus del herpes simple tipo 1, cuyo genoma está constituido por DNA de doble filamento y por

tenece a la familia herpesviridae. Levaditi y cols. (75), demostraron la presencia del virus en la saliva de un paciente con lesiones activas. Generalmente después de una infección el herpes virus no se elimina totalmente, sino, que sigue un estado de latencia, lo que explica la recurrencia del herpes labial.

Su DNA se integra en el genoma de las células nerviosas para reactivarse nuevamente en presencia de algunos estímulos, propicianddo una infección recurrente.

MORFOLOGIA:

El tamaño de los virus se determina con el microscopio electrónico ó mediante la ultracentrífuga analítica, con este instrumento el coeficiente de sedimentación es constante, teniendo en cuenta, las correcciones debidas a la temperatura, densidad y posibles factores variables en el medio de suspensión. El índice de sedimentación de los virus, es directamente proporcional a su tamaño.

El virión está compuesto de una nucleocápside icosaédrica, con un centro que contiene DNA; ésta se encuentra recubierta por una envoltura. El diámetro de las partículas virales completas varía de 110 a 220 nm^(*). La nucleocápside es un icosaedro formado por 162 capsómeros los cuales tienen forma de prismas huecos, dicha nucleocápside posee un tamaño que varía entre los 95 - 105 nm.

(*).- Nanómetro.- 10^{-9} metros ó sea la milésima parte de una micra

El centro del núcleo contiene nucleoproteínas y tienen un diámetro de 75 nm. dichas proteínas tienen una forma filamentosas. Observándose esto por microscopía electrónica. En la partícula madura la nucleocápside se encuentra envuelta por una membrana que parece tener tres capas, similar a las membranas de las células; el virus obtiene esta membrana cuando la nucleocápside abandona el núcleo de la célula huésped a través de la membrana nuclear hacia la cisterna perinuclear.

PROPIEDADES FÍSICAS Y QUÍMICAS:

Composición química:

Es muy difícil obtener preparaciones altamente puras de este virus, por lo cual, no es fácil determinar su composición química. No obstante se reporta que el herpes virus simple contiene 70 % de proteínas, 22 % de fosfolípidos, 1.5 de carbohidratos y 6.5 % de DNA. (56).

a).- Acido Desoxirribonucleico: En los últimos años se ha avanzado en el conocimiento del DNA de este virus, se sabe que su genoma está constituido de una molécula de DNA lineal, de doble filamento, de peso molecular de 1×10^8 (2 - 24).

Tiene una densidad de flotación de alrededor de 1.726 g/cm^3 , este valor se ha utilizado para estimar la composición básica del DNA de la cuál un 67 % corresponde a G - C (guanina - citosina), este contenido relativamente alto de G - C nos permite la separación entre el DNA viral del DNA celular.

b).- Proteínas.- El herpes virus hominis tipo 1 tiene un total de 33 polipéptidos, observándose esto en preparaciones puras, se cree que existe un polipéptido precursor el cuál rápidamente tiende a sufrir rompimientos para dar lugar a las proteínas estructurales, sin embargo, esto no ha sido demostrado (66). Se sabe que ocho de los polipéptidos estructurales están glucosilados con carbohidratos, ó sea que contienen glucosa (66 - 67).

Estas glucoproteínas se asocian a la envoltura del virus. Ocho de los polipéptidos del virión se encuentran en la cápside de los viriones maduros, seis de las proteínas están fosforiladas.

Se ha reportado la existencia de un polipéptido viral con un contenido de arginina pero esto no ha sido confirmado, en cambio se ha descrito la presencia de poliaminas en el virus cuya función es la de ser componentes básicos asociados con el DNA.

c).- Lípidos.- Los lípidos del virión están exclusivamente asociados a la membrana de la envoltura externa y provienen de las células huésped. Existen una similitud entre la composición de los fosfolípidos de la envoltura del virus con la de la membrana celular de la célula huésped (7).

PROPIEDADES FÍSICAS:

El herpes virus hominis tipo 1 es relativamente termolábil por lo que son almacenados en congelación a -70° ó menos, este virus es estable en un medio con proteína, como sueros animales al 10 %, clara de huevo, gelatina, caldo nutritivo y leche descremada, se rela-

tivamente estable si se suspende en agua destilada ó en sacarosa al 25 %.

Permanece estable en soluciones de Na_2SO_4 1 m. ó Na_2HPO_4 . El virus infeccioso suspendido en glicerol, congelado por 16 meses puede ser reactivado sin perder su infectividad al descongelar. El calor degrada a los virus, la pérdida de infectividad depende de las condiciones del ambiente y la temperatura. El virus suspendido en medio de cultivo de células tiene una vida media de 1.5 horas a 37°C y de 3 a 4 horas a 30°C .

Los virus son más estables cuando se suspenden en agua destilada que cuando se suspenden en soluciones conteniendo iones magnesio y calcio, así como soluciones salinas de Earle (*). La exposición en una solución de NaCl 1m. no altera su estabilidad durante un período de 140 minutos a 40°C , una solución conteniendo iones sodio 2 molar incrementa su estabilidad.

El herpes virus simple tipo 1 es relativamente estable en un rango de pH de 5.5 a 9.5, abajo de un pH de 4 y por arriba de un pH de 10.5, la infectividad se pierde rápidamente.

En presencia de energía radiante, este virus se inactiva rápidamente por ejemplo; una exposición de 5 a 7 segundos a la luz ultravioleta hace que pierda un 50 % de infectividad. Las radiaciones gamma destruyen totalmente su infectividad.

Las suspensiones de virus se destruyen rápidamente por solventes orgánicos tales como éter, cloroformo, alcohol etílico, sin (*).-solución salina balanceada con gran capacidad de regulación de pH,

embargo el virus liofilizado es relativamente resistente a la acción del alcohol absoluto.

El fenol al 5 % inhibe la infectividad después de 16 horas a 4°C, el virus se inactiva con una solución de permanganato de potasio 1:1000, con formaldehído 1.01 M. solución de yoduro de potasio (iouine) 10^{-3} M. ó soluciones que contengan iones plomo, plata, oro, cadmio y mercurio.

Es destruido por detergentes catiónicos como cloruro de cetil piridinio (cepacol) y cloruro de benzalconio (benzal) a concentraciones de 1:10000. Los derivados de la quinona inactivan al herpes virus como la B-propiolactona; estos virus también se destruyen con mertiolate al 1 %.

El herpes virus se inactiva por una serie de enzimas proteolíticas como quimiotripsina, papaína, proteasas y aminopeptidasa; también la fosfatasa alcalina lo destruye. En cambio enzimas como las lisosimas, hialuronidasa, sialidasa y ATPasa, no tienen ningún efecto sobre el virus.(46).

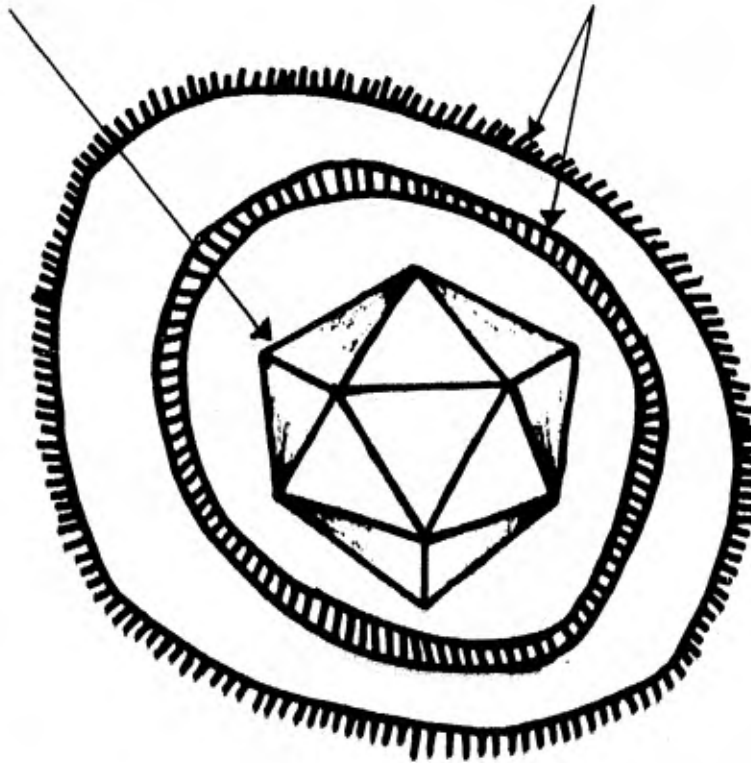
BIBLIOGRAFIA:

- 75.- Thoma Kurt H. Patología bucal. 2a edición tomo II. Editorial hispano americana México. 1959. pag.- 1002-1000
- 50.- Russell S. Anthony: Cell-mediated immunity to herpes simplex Virus in man. The journal of infectious diseases. Vol. 129 No.2 February 1974. pag.- 142-146.
- 2.- Sabrik H.A. and House D.F.: Immune interferon Production by lymphoid of herpesviruses. Infect. Immun. 13:1567-1578. 1976
- 24.- Frankef Nand Roizman B.: Separation Of the herpes Virus DNA on sedimentation in alkaline gradients. J. Virol. 10:565-572 . 1972
- 66.- Spear R.G. and Roizman B.: Proteins specified by herpes simplex virus IV. the site of glycosylation and accumulations of viral membrane proteins. Proc. Natl. Academy. Sci. U.S.A. 66:730-737 1970.
- 67.- Spear R.G. and Roizman B: Proteins specified by herpes simplex virus V. Purified and structural Proteins of the herpes virion J. Virol. 9:143-159. 1972
- 7.- Ben-forat T. and Kaplan A.S.: Phospholipid metabolism of herpes-virus infected and uninfected rabbit kidney cells. Virology 45: 252-264. 1971
- 46.- Bennett S.H.; Schmitt A.: Diagnostic procedures for viral, rickettsial and chlamydial infections 5th editions. American public health association Washington D.C. U.S.A. 1979.

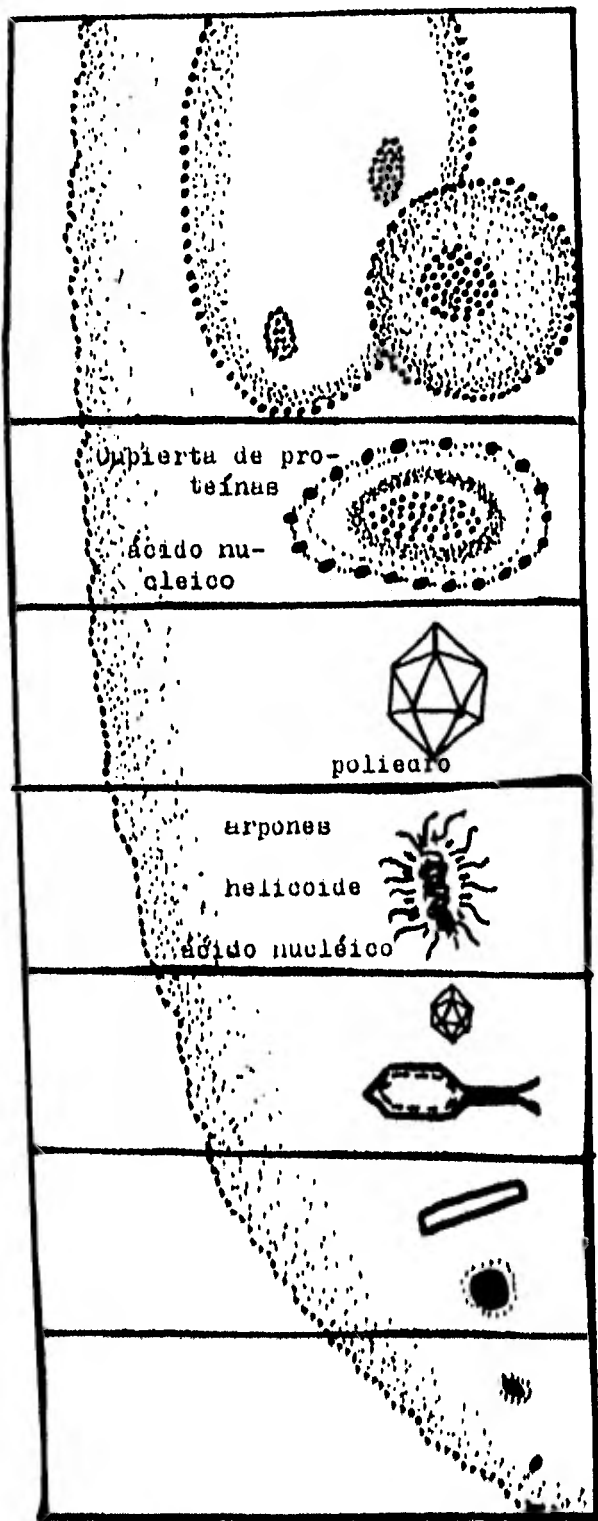
HERPES VIRUS SIMPLE TIPO 1 LABIAL

Nucleocápside del virión

Envolturas del virión



Tamaño comparativo de algunos microorganismos con una levadura



Bacteria (*S. typhosa*)
1.000 μ u

Virus - LPT - (linfogramulo-
ma Psittacosis Tracoma)
275 μ u

Vacuna de Viruela 250 μ u

Herpes simple 150 μ u

Influenza, Parotiditis
100 μ u

Adenovirus 70 μ u

Bacteriófago 65 x 95 μ u

Mosico del Tabaco 280 x 15 μ u

Fiebre Amarilla 22 μ u

Poliomielitis 12 μ u

Glosopeda 10 μ u

E P I D E M I O L O G I A

Los determinantes más importantes en la epidemiología de infecciones por herpes virus son:

- a).- Edad
- b).- Nivel socioeconómico
- c).- Area geográfica
- d).- Actividad sexual en caso de el tipo No. 2

Se ha encontrado un promedio alto de infección por herpes virus en individuos sanos mediante estudios serológicos. En 1953 Suddingh y cols. reportaron el haber aislado el herpes virus de la boca en 20 % de niños asintomáticos entre los 7 meses y dos años de edad, 9 % de niños entre 3 y 14 años y 2.4 % en adolescentes y adultos.

Este promedio alto de aislamiento no es de gran validez, ya que la técnica empleada para el aislamiento del virus fué la inoculación a membranas corioalantoideas la cuál puede dar reacciones inespecíficas. Con el empleo de cultivos celulares el promedio de aislamiento en niños asintomáticos ha venido ha ser del 2 % (21) en adultos entre .75 % y 5 %.

Estudios en adultos con anticuerpos séricos contra herpes virus han demostrado que se puede recuperar los virus de secreciones orales en más del 50 % en ausencia de lesiones clínicas. Por otra parte estudios hechos en niños de una casa hogar en Estados Unidos el virus fue recuperado en el 32 % de la población, la mayoría de estos eran asintomáticos.

No se cuenta con datos que nos informen sobre epidemias de infecciones asociadas con el herpes virus debido en gran parte que muchas infecciones tienen un curso asintomático, a diferencia de la varicela; sin embargo se han descrito grupos de casos aislados de diferente ambiente.

Scott y Jureti han revisado estos grupos, encontrando que al menos 17 familias, tienen 1 ó 2 miembros infectados. Se encontró que la fuente de infección eran adultos con infecciones labiales recurrentes ó niños con infecciones orales primarias.

Se han descrito brotes de estomatitis herpética en un período de un mes, en casas de cuna y orfanatorios.

El estudio más completo sobre infecciones herpéticas primarias en la cavidad oral fue llevado a cabo por Jureti en Yugoslavia (21), este investigador encontró que en un período de 10 años, alrededor del 13 % de 18730 niños que asistían a consulta externa y presentaban evidencias clínicas de herpes oral. No se reportaron casos en los primeros seis meses de vida; la distribución de frecuencia del número total de casos por edades fué la siguiente:

0 - 12 meses un 15 %

1 - 2 años un 39 %

2 - 3 años un 26 %

4 - 5 años un 11 %

5 - 6 años un 9 %

No hubo diferencia significativa con la edad del paciente, se-

no y estaciones del año. Esta distribución por edades coincide muy bien con la reportada en Sud África para niños con infecciones fatalmente diseminadas cuyo sitio inicial de infección fue la cavidad oral.

También debe enfatizarse que las infecciones primarias sintomáticas pueden ocurrir en la adolescencia y en la edad madura; así como que el virus ha sido asociado con enfermedades respiratorias.

Se ha reportado una frecuencia de herpes labialis recurrente en 38 % de 1800 estudiantes de escuelas profesionales de la Universidad de Pensylvania; entre los estudiantes susceptibles a la recurrencia de la enfermedad, la frecuencia de una vez al mes fue de 5 % de 2 a 11 meses un 34 %, y una vez al año o menos frecuente, un 61 %.

Se notó que el herpes labialis recurrente ocurre tres veces más frecuentemente en un grupo de pacientes febriles que un grupo de control (21).

Este estudio corroboró los hallazgos ya hechos, de que arriba de la mitad de individuos tratados para eliminarles la fiebre, experimentan una infección herpética, generalmente en los labios. Un estudio de Perinatología llevado a cabo en el Instituto de Salud de los Estados Unidos, demostró que alrededor del 1 % de las mujeres embarazadas experimentaron herpes labial en algún período de su embarazo, otro estudio en dicho país indica que alrededor del 1 % del personal de enfermería sufre de herpes labial recurrente en un pe-

ríodo de 1 semana.

Aunque se produzcan anticuerpos, el virus no es eliminado del cuerpo; se establece el estado de portador, que dura toda la vida y es interrumpido por una serie de ataques transitorios de herpes.

Si se pudiera evitar la primoinfección durante la niñez, puede ya no presentarse posteriormente, lo cuál se debe a que los adultos pueden ser menos susceptibles a la infección herpética primaria (quizá como resultado de que su epitelio es más grueso y más resistente), y también que la verosimilitud de ser infectado dentro del hogar puede no ser tan grande para los adultos como para los niños (menos exposiciones a las contaminaciones salivales). (40).

La frecuencia más alta de portadores sanos del virus de tipo 1 en la bucofaringe ocurre en niños cuyas edades van de los 6 meses a los tres años; el virus se encuentra con menor frecuencia en los niños de 4 a 14 años, siendo raro entre las personas mayores de 15 años ó en niños menores de seis meses. Un corolario de esto es la observación de que 70 - 90 % de los adultos tienen anticuerpos de tipo 1.

El virus de tipo 1 es transmitido más fácilmente entre las familias de los grupos económicos más bajos; la explicación más aparente, es su vida en condiciones de hacinamiento así como las escasas normas higiénicas.

Se piensa que el virus se disemina por contacto directo (saliva ó heces) o en forma indirecta por intermedio de utensilios contaminados con la saliva de un portador del virus.

La fuente de la infección para un niño es por lo general alguno de los padres que ha tenido una lesión herpética recurrente unos cuantos días antes de que se inicie en el niño.

MECANISMO DE INFECCION IN VITRO

El herpes virus hominis tipo 1 es un virus invasivo que parece tener cierta afinidad por células de tipo ectodérmico, por lo tanto afecta a la piel, membranas, mucosa, ojos y tejido nervioso. Por microscopía electrónica se ha observado que las células infectadas con herpesvirus, pueden diseminar el virus hacia células no infectadas a través de las uniones célula-célula. La partícula viral puede también introducirse al espacio extracelular y viajar hasta encontrarse con una célula susceptible en la cuál se replican y reinician el ciclo. La susceptibilidad de una célula hacia el herpes virus se debe a la presencia de sitios receptores específicos en la membrana plasmática.

La interacción del virus con la célula huésped puede ser dividida en las siguientes fases:

- 1).- ADSORCIÓN
- 2).- PENETRACIÓN
- 3).- ECLIPSE
- 4).- LATENCIA
- 5).- CRECIMIENTO EXPONENCIAL

1.- Fase de adsorción.- se llama adsorción al contacto del virus a la membrana plasmática de la célula huésped. Este primer paso

en el ciclo replicativo del herpes virus, depende de la presencia de iones (sodio, potasio, magnesio) en el líquido extracelular, así como el efecto de éstos en la superficie celular; otro factor muy importante son las cargas eléctricas de la envoltura viral. Se cree que después de 45 minutos de que la célula fué expuesta al herpes virus el 90 % de las partículas virales han atacado a la célula huésped.

2.- Fase de Penetración.- El segundo paso en el ciclo replicativo del herpes virus es la penetración; ésta parece llevarse a cabo por uno de dos posibles mecanismos. En el primer mecanismo se cree que se efectúa una fusión de la envoltura viral, con la membrana plasmática de la célula huésped. El segundo mecanismo, que ha sido frecuentemente observado consiste en una fagocitosis; es decir, el virus es llevado hacia adentro de la célula en una vesícula pinocítica sin que se rompa la envoltura, tanto la fusión como la fagocitosis ocurren en un período de tres minutos después de haberse efectuado la adsorción.

Una vez que el virus o la nucleocápside ha penetrado a la célula, se inicia una fase de desnudamiento en la cuál las enzimas celulares, que normalmente están presentes en el citoplasma, degradan la envoltura y desnudan a la cápside; ésta asume una forma redondeada, migra a través del citoplasma hacia el núcleo y toma una posición cercana a los polos nucleares. Una cápside puede lanzarse al núcleo dentro de los 5 minutos posteriores a la fase de penetración.

Las proteínas que cubren la cápside son removidas por enzimas celulares liberando de esta manera al DNA viral (genoma). Después de este paso, no se puede identificar al virus dentro de la célula, lo que marca el principio de la fase de eclipse.

3.- Fase de eclipse.- aunque en esta fase el virus infectante no es detectable, se observan alteraciones metabólicas asociadas con la síntesis de subunidades virus-específica y enzimas.

La célula queda programada por el genoma del virus mediante dos mecanismos básicos. El primero consiste en la comunicación de la información concerniente a la estructura de subunidades virales y de enzimas específicas requeridas para su síntesis; el segundo consiste en la sincronización de los eventos responsables del ensamblaje de dichas unidades. Por último el genoma viral regula el ensamblaje y el número de la progenie en la célula infectada.

Primero una hebra del DNA viral se transcribe para dar lugar a un mRNA mensajero (mRNA) mediante la acción de la RNA polimerasa. Posteriormente se le agrega una cadena poliadenílica haciéndolo muy similar al mRNA celular, confundiendo por esto a la célula. El mRNA viral, se transporta del núcleo hacia el citoplasma donde en asociación con los polirribosomas ayudan a la síntesis de proteínas virales.

La síntesis de la progenie de herpes virus puede ser dividida en tres pasos:

- a).- Síntesis de proteínas estructurales y no estructurales
- b).- Síntesis del DNA viral

c).- Envoltura de la cápside.

La síntesis de proteínas estructurales y no estructurales se lleva a cabo en el citoplasma de la célula huésped ; durante el paso de traducción de la fase de eclipse, los aminoácidos son llevados hasta los polirribosomas citoplasmáticos por otro tipo de RNA virus específico llamado de transferencia.

Estos aminoácidos se usan subsecuentemente para construir el nuevo virus (proteínas estructurales) y para formar proteínas enzimáticas involucradas en el metabolismo del DNA viral.

Durante la síntesis de proteínas estructurales los aminoácidos son transportados selectivamente hasta los ribosomas y se incorporan a cadenas polipeptídicas cuya secuencia está codificada por el RNA mensajero viral.

Las proteínas estructurales y no estructurales se transportan del citoplasma, hasta el núcleo de la célula huésped, donde el nuevo DNA del herpes virus se sintetiza; por diferentes técnicas se ha detectado un incremento de la síntesis de DNA viral a las 4 ó 6 horas después de la adsorción, alcanzando un pico a las 8 horas post-infección. Al inicio de la síntesis del DNA viral, es totalmente independiente de las fases G_1 y G_2 del ciclo mitótico de la célula huésped; de este paso sigue un empaquetamiento y condensación del DNA viral, lo que marca el final de la fase de eclipse.

4).- Fase de latencia. - La fase de latencia corresponde al tiempo comprendido entre la aparición de la primera partícula infeccio-

sa intracelular y la liberación de la primera progenie (primera generación de virus) viral hacia el fluido extracelular; esta fase dura alrededor de tres horas.

Una vez que el genoma del herpes virus se ha expresado y que las proteínas estructurales necesarias para la formación de la cápside se han sintetizado, éstas migran hacia el núcleo de la célula, donde primero aparecen como una fracción soluble. más tarde se ensamblan para formar la cápside completa.

El mecanismo por el cuál las proteínas migran hacia el núcleo permanece todavía desconocido, sin embargo se ha demostrado que el DNA viral no es el principal responsable de esta migración. existe una teoría que postula la existencia de un factor de agregación ó condensante, que presumiblemente es una proteína sintetizada en el núcleo, la cuál es la responsable de la agregación de proteínas, formando así la cápside.

El ensamblaje de la cápside del herpes virus ocurre en el núcleo; se tiene una encapsidación completa del DNA después de dos horas de haberse iniciado la síntesis de DNA. Cuando este proceso se ha completado, se lleva a cabo el envolvimiento de la nucleocápside; la primera etapa se inicia en el núcleo donde la nucleocápside obtiene una envoltura interna rica en lecitina; la partícula viral parcialmente envuelta migra hacia la membrana nuclear, atravesándola posteriormente.

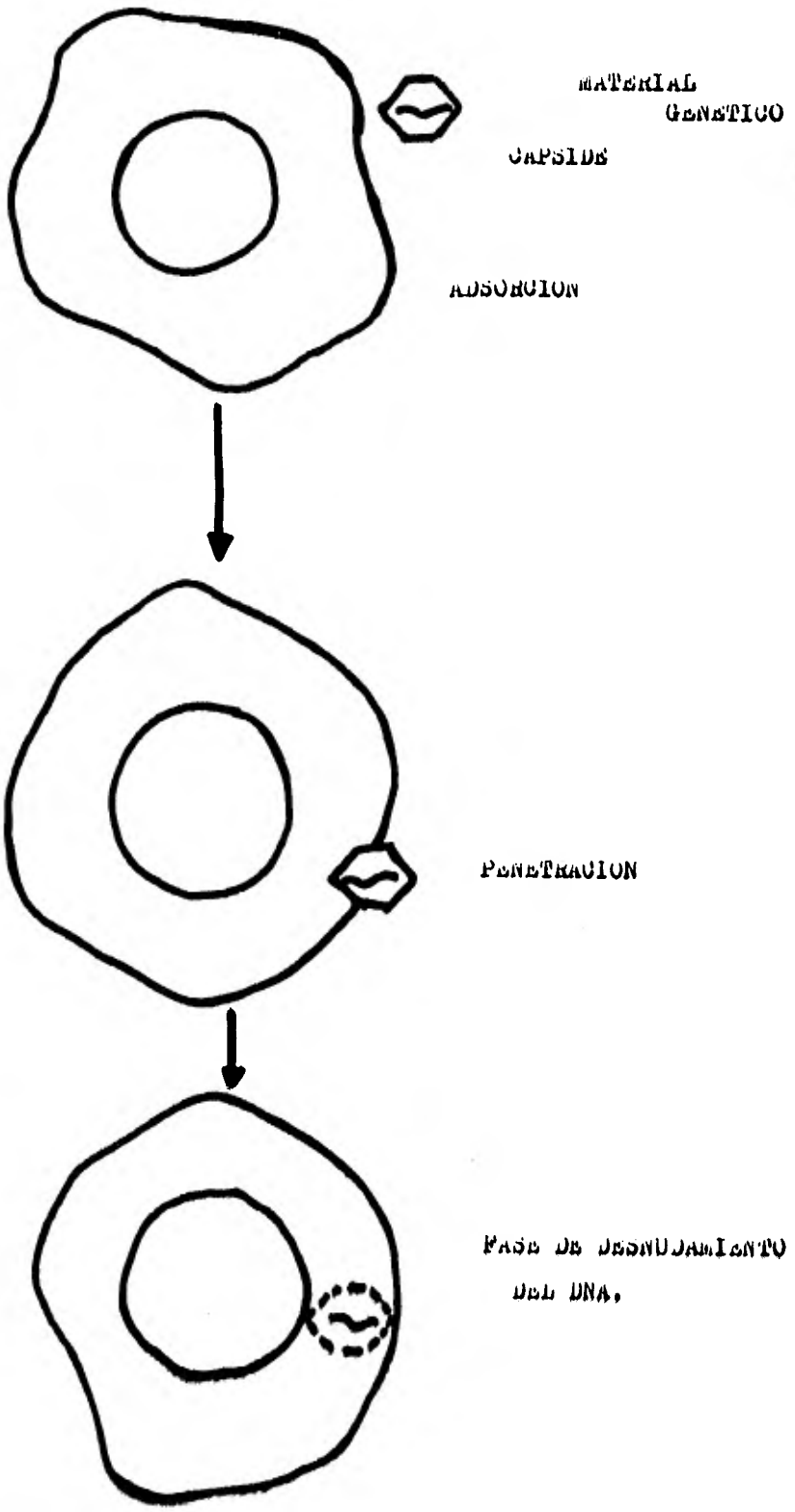
El proceso de envoltura se completa cuando el herpes virus ad-

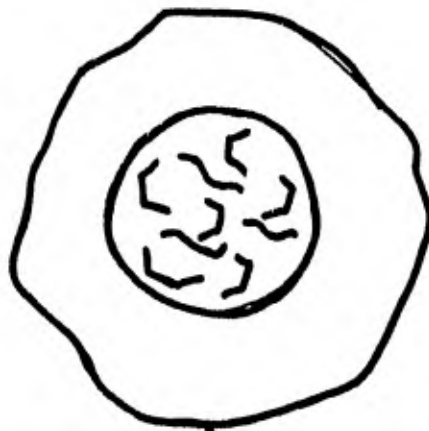
quiere su envoltura externa, la manera en que frecuentemente la adquiere es al pasar por la membrana plasmática, cuando los viriones son liberados al medio.

Una vez que este proceso ha terminado, el herpesvirus posee todas las características para ser infectante.

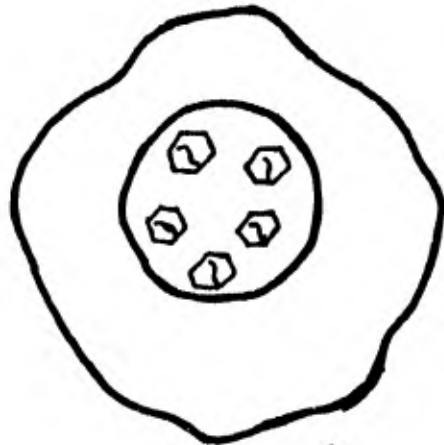
5.- Crecimiento Exponencial.- Para que el herpes virus pueda infectar otra célula, deben ser transportados al citoplasma y ser liberados de la célula huésped. Se han observado partículas virales envueltas pasando del citoplasma a la superficie celular, por medio de lo que parecen ser canículos.

Durante la fase de crecimiento exponencial, donde el número de virus aumenta, las partículas completas contenidas en vesículas, se expulsan hacia el espacio extracelular por un proceso que ha sido denominado Fagocitosis Reversa. La expulsión de las partículas virales a través de la membrana plasmática hacia el espacio extracelular, marca el evento final en el ciclo del crecimiento del herpes virus hominis tipo 1 (35).





FASE DE ECLIPSE

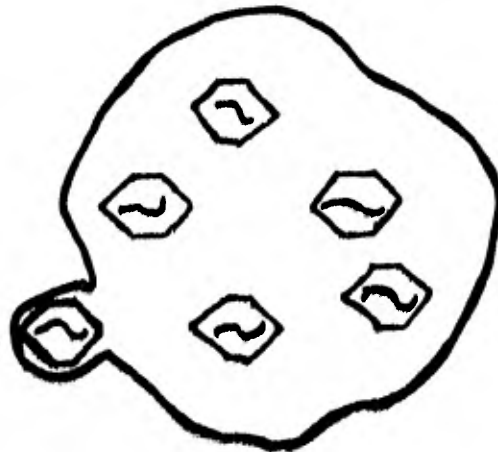


FASE DE LATENCIA

PARTICULA INFECTANTE



CRECIMIENTO EXPONENCIAL



BIBLIOGRAFIA:

- 21.- Evans Alfred S. : Viral Infections of humans Epidemiology and Control. 1st. editions Plenum medical book Company. New York and London. 1970. pag.- 253-271
- 40.- Felczar M.J. Jr. y Neid R.D.: microbiología. 2a. edición. Libros McGraw-hill. 1966 pag.- 225-250.
- 35.- Hicks M.L., Tereznaimy G.T. : herpesvirus hominis type 1: a summary of structure, composition, growth cycle, and cytopathogenic effects. Oral. Surg. 1979. Oct. Vol.-48 No. 4 pag.- 311-318
- 5.- Becker Y., Dym H., and Sarov I; herpes simplex Virus DNA. Virology 30: 184-192. 1968.
- 25.- Friedman E., Katcher M.H., Brightman V.J.: Incidence of recurrent herpes labialis and upper respiratory infection: a prospective study of the influence of biological, social and psychologic preactors. Oral. Surg. 1977. Jun; 43 (6): 873-8
- 51.- Overall J.C., Spruence S.L. and Green J.A.: Viral-induced leukocyte interferon in vesicle fluid from lesions of recurrent herpes labialis. Journal of Infectious Diseases. Vol. 143, NO.4 April 1981. 543-547.
- 62.- Shipp I.I., Miller M.F., Kam O. : A retrospective study of recurrent herpes labialis (HHL) in a professional populations, 1958-1971. Oral Surg. 1977 Nov; 44(5); 723-30

E F E C T O C I T O P A T I C O

Una característica importante de las infecciones virales es el síndrome capilar; ya que la reacción inicial a una infección viral se caracteriza por la permeabilidad y fragilidad aumentada de los capilares.

Después de una exposición primaria al herpes virus o bien después de una reactivación del virus latente en tejido nervioso, la piel y membranas mucosas muestran una dilatación pronunciada y fragilidad de los capilares, invasión viral de las células del endotelio de éstos e infiltración de células inflamatorias.

El dano capilar y el transudado subsiguiente constituyen una explicación lógica de la sensación de cosquilleo, eritema y edema de la zona afectada, estos signos y síntomas definen el período prodrómico y duran alrededor de 12 horas; el período prodrómico es seguido por la erupción de las vesículas.

La vesiculación se caracteriza por la presencia de un exudado seroso, inflamatorio conteniendo restos de fibrina y células inflamatorias y epiteliales. Las células epiteliales de la base de la vesícula muestran edema intercelular marcado; sin embargo, las vesículas se forman primordialmente como resultado de la degeneración epitelial. Las alteraciones que se observan por medio del microscopio de luz son:

- a).- Presencia de cuerpos de inclusión intracelulares,
- b).- Degeneración de las células, manifestado por el reordenamiento

e hinchamiento de la célula, o por presencia de células gigantes multinucleadas.

A estos daños y cambios de la célula huésped se les llama generalmente efectos citopáticos (CPE). Este efecto es el que imparte las características clínicas, la morfología microscópica, reacciones histoquímicas y especificidad inmunológica de las células infectadas con herpes virus; los efectos citopáticos varían según la clase de virus.

Una vez que se ha iniciado la síntesis de DNA, en la fase de eclipse, las proteínas estructurales necesarias para la formación de la cápside son sintetizadas, el núcleo de la célula huésped empieza a mostrar signos de la infección; estos cambios primarios comprenden el agrandamiento de núcleo y nucleolos, así como condensación de la cromatina nuclear, a esto se le ha denominado como el proceso de formación de anillo. Posterior a este acontecimiento aparecen granulos basófilos en el centro del núcleo, debiéndose ésto a la acumulación de proteínas virales en el núcleo.

Cuando la producción de virus aumenta, en la fase de crecimiento exponencial, la membrana nuclear empieza a romperse y a desaparecer; también los organelos celulares tienden a degenerar; en este momento las células empiezan a retraerse para que poco después el núcleo sufra una licuefacción y desintegración, lo que trae como consecuencia el hinchamiento de la célula (35).

BIBLIOGRAFIA:

- 35.- nicks M.D., Pereznainy G.F.: herpesvirus hominis type 1: a summary of structure, compositions, growth cycle and cytopathogenic effects. Oral. surg. 1979 Oct. Vol. 48 No. 4 Pag.- 311-318

C U A D R O C L I N I C O

La infección con el herpes simple (herpes virus hominis) puede presentar diferentes formas clínicas. La infección a menudo pasa inadvertida. La manifestación clínica habitual consiste en una erupción vesiculosa de la piel ó de las membranas. La infección es observada en ocasiones como una queratitis grave que puede conducir a la ceguera. El virus puede también provocar otras enfermedades graves como la meningoencefalitis y un padecimiento general en el recién nacido, siendo ambos mortales (40).

Esta enfermedad afecta la cara (herpes facial), particularmente los labios (herpes labial), la barba (herpes mentoniano), y la boca (estomatitis herpética).

El herpes labial y el herpes mentoniano, que generalmente están asociados, suelen ser precedidos por síntomas subjetivos tales como la sensación de hormigueo ó de ardor en el labio, ó bien en la zona donde habrán de aparecer las vesículas; éstas son transparentes y se agrupan estrechamente al cabo de 24 horas y son de duración limitada por si solas.

Puede haber pocas o muchas vesículas. Algunas llegan a coalescer y formar una ampolla. Varían de tamaño, desde el de una cabeza de alfiler hasta la de un guisante.

Las vesículas se rompen y dejan úlcera que forman costras en la superficie cutánea y tienen color pardo. Es posible que haya edema,

con rubor e hinchazón.

Si se rasca, la infección puede extenderse. El herpes labial es sumamente molesto y tiende a reaparecer repetidamente en la misma persona (75 - 28). Las erupciones suelen estar acompañadas por fiebre y desaparecen en 5 a 10 días.

El herpes virus puede producir diferentes entidades clínicas y las infecciones pueden ser primarias y recurrentes. Las infecciones primarias que ocurren en personas sin anticuerpos resultan a menudo porque el virus asume un estado latente en el huésped. Las infecciones latentes persisten aún, en personas con anticuerpos y las infecciones recurrentes son comunes.

La infección primaria, en la mayoría de los individuos, es clínicamente imperceptible y por lo tanto no es reconocida. Sin embargo la producción de anticuerpos acompaña invariablemente a la infección. Los ataques recurrentes resultan a menudo por estímulos específicos, tales como la exposición prolongada al sol, la fiebre que acompaña a algunas enfermedades infecciosas, la fiebre producida artificialmente, la menstruación o los stress emocionales (40).

Las lesiones localizadas en la piel, provocadas por el herpes virus tipo 1, pueden ocurrir en abrasiones que se contaminan con el virus (herpes traumático). Estas lesiones se dan a menudo en los dedos de los dentistas y personal hospitalario (panadizo herpético) y en el cuerpo de los luchadores,

El herpes primario y recurrente también puede ocurrir en la nariz (rinitis herpética aguda) (40).

BIBLIOGRAFIA:

- 40.- Jawetz Ernest Dr. Manual de microbiología médica 7a. edición.
Editorial El Manual moderno S.A. 1977. pag.- 242-507.
- 75.- Thoma Kurt H. Patología Bucal. 2a. edición Tomo II Editorial
Hispano Americano México. 1959. pag.- 1082-1086
- 28.- Giunta John Dr. Patología Bucal. Editorial Interamericana 1978.
México. pag.- 74-75
- 46.- Bennette E.H., Schimiat n.- Diagnostic procedures for viral,
rickettsial and chlamydiaal infections . 5th. edition American
Public Health, Association Washington D.C., U.S.A. 1979.

G I N G I V O E S T O M A T I T I S H E R P E T I C A

La gingivoestomatitis herpética puede aparecer después de el contacto primario con el herpes simple del humano. Es una entidad clínica muy común aproximadamente el 99 % de la población en general presentan estomatitis herpética primaria en una fase subclínica. Esto significa que no existen signos ni síntomas clínicos de esta afección bucal.

El 1 % de la población presenta manifestaciones clínicas de la gingivoestomatitis herpética aguda generalizada. De aquellos que presentan signos y síntomas bucales, el 90 % lo hacen entre los 18 meses y los 6 años de edad. El 10 % restante presentará cambios bucales herpéticos primarios con mayor frecuencia hacia el final de la adolescencia ó al principio de la edad madura. Es raro observar signos clínicos en pacientes que exceden los 25 a 30 años de edad (28).

Los anticuerpos maternos confieren protección durante unos seis meses. Después, los niños se infectan al estar en contacto con el virus. Después de la exposición hay un período de incubación, común a todas las enfermedades virales. Esto comprende el intervalo entre el momento de la exposición y la manifestación de la enfermedad.

Esta entidad nosológica bucal, se presenta de 48 a 72 horas después de haberse producido una afección viral sistémica, que puede ser un resfriado común, faringitis ó adenitis.

Durante el período de incubación, hay una etapa prodrómica, en la cuál los síntomas anuncian el comienzo de la enfermedad. Repen-

tinamente, la persona se siente enferma y tiene fiebre elevada. La boca está hinchada y dolorida. A continuación es característico la aparición de vesículas, ubicadas en diversas regiones de la membrana mucosa vestibular, las cuales pueden ser escasas o diseminadas.

Algunas coalescen y forman una ampolla. Los lugares más comunes son la mucosa vestibular ó labial, superficie dorsal ó ventral de la lengua, piso de la boca y paladar blando.

La encía se muestra sumamente inflamada, tanto la libre como la fija y presentan dolor y color rojo. Esta característica es notable en niños pero no en adultos. La lengua a más de tener erupciones, suele ser saburral y de color blanco, rasgo común en infecciones virales y fiebres.

Las papilas fungiformes pueden sobresalir a causa del edema; también los labios están hinchados y con vesículas, que pronto se rompen dejando úlceras con aspectos de costras, los ganglios linfáticos regionales están inflamados.

En la encía frecuentemente se produce hemorragia espontánea, pudiéndose observar en ellas, áreas punteadas de formación pseudo-membranosa. Los cambios bucales continúan y a los 4 ó 5 años el paciente presenta malestar general. Esto incluye por lo general fiebre que varía de 37.8 a 40° C y linfadenopatía generalizada a lo largo de la cadena cervical, con una subsecuente dificultad para deglutir (disfagia).

También puede observarse lesiones cutáneas en las comisuras de

la boca o en la unión mucocutánea o corne bermellón del labio. El exámen del paciente puede mostrar grietas en la superficie labial, como resultado de la deshidratación.

Las vesículas raras veces se observan debido a que se rompen por los traumatismos a los que se ven expuestas en la cavidad oral. Las vesículas se forman porque la reproducción del virus del herpes en el interior de las células epiteliales, hacen que éstas degeneren y mueran. Esto origina una reacción inflamatoria, se acumula líquido y aparecen las vesículas.

Cuando las vesículas se rompen, originan una úlcera que es la lesión secundaria. Clínicamente la úlcera se observa como una área erosionada cubierta por una membrana necrótica amarillo-grisácea. Un halo eritematoso rodea la lesión. Pueden observarse diversas etapas de ulceraciones sobre la mucosa, dependiendo del tiempo en que se formó dicha vesícula en particular, en relación con los síntomas bucales.

Esta estomatitis viral aguda es altamente contagiosa. Por lo general, la reacción de los anticuerpos confiere inmunidad contra otro ataque de la enfermedad primaria. O sea una vez que el paciente experimenta esta exacerbación clínica o ha recibido algún tratamiento clínico, no presentará los cambios herpéticos primarios por segunda vez.

Sin embargo, puede presentar lo que se ha denominado lesiones herpéticas recurrentes ó secundarias, siendo las manifestaciones

clínicas más comunes los " ruegos " ó aftas bucales. Las manifestaciones de éstos ataques recidivantes no son, en manera alguna, tan intensos como la enfermedad primaria.

Hay un síntoma prodrómico de hormigueo o dolor leve, seguido de la erupción de las vesículas, las cuales se rompen rápidamente. Esta lesión recurrente herpética ó secundaria por lo general volverá a aparecer como resultado de una menor resistencia del tejido mucoso, o un traumatismo en el mismo lugar.

Los otros factores que pueden modificar la respuesta del mucoso son la luz solar, traumatismos mecánicos, fatiga, tensión emocional, menstruación ó algunas otras infecciones virales generalizadas. La enfermedad dura alrededor de 10 a 14 días, la mucosa cura sin cicatrices y recupera su aspecto normal.

TRATAMIENTO:

Debido a su etiología viral, el tratamiento actual de esta estomatitis aguda, grave y muy dolorosa, frecuentemente es paliativo, solo se enfoca hacia la reducción de los síntomas, terapéutica general de soporte, tranquilización del paciente y el traumatismo periodontal mínimo que evite una complicación bacteriana secundaria.

La disminución de los síntomas puede realizarse de dos maneras:

1).-administración de analgésicos al paciente tales como aspirinas o acetaminofén, dos tabletas cada tres ó cuatro horas, y

2).-localmente pueden utilizarse diversos enjuagues, se ha obtenido éxito con un enjuague " rápido " a base de leche de magnesia

colúida a partes iguales con agua tibia.

Este lavado se usa inmediatamente antes de comer, dejando un precipitado que sellará las lesiones ulceradas. Snaskur recomienda utilizar kaopectate y elixir de benadryl a partes iguales que puede ser preparado en la farmacia. Se usa una cucharadita en 170 mililitros de líquido y se enjuaga antes de comer ó cada seis horas. Esta mezcla no solo sella las úlceras, sino que también tiene un efecto anestésico local.

Otra elección sería la oxetacina (Oxaina M; nyetn), anestésico tópico, viscoso y lechoso, de efecto algo más profundo que los otros medicamentos anteriores. Una cucharadita aplicada como enjuague al momento de la comida sería la cantidad aconsejada para aliviar las molestias.

Debemos evitar el tratamiento antibiótico sistémico puesto que no es una infección bacteriana y es posible provocar más daño al usar, con poco criterio, los antibióticos, los cuales podrían suprimir la flora bucal normal y permitir la proliferación secundaria de hongos o amibias.

Si hubiera dudas acerca de la presencia de infección bacteriana sobreabundante o si los síntomas generales fueran importantes, como son una fiebre elevada, linfadenopatía localizada y malestar general, el fármaco de elección sería la penicilina y a razón de 250 mg. cuatro veces al día.

Se motiva al paciente para que ingiera una dieta blanda y rica

en proteínas y una gran cantidad de líquido. Se recomienda suplementos proteínicos tales como los que existen en el comercio.

También se recomienda alimentos blandos y no condimentados, como huevo, pescado, pollo y productos lácteos. Es aconsejable el descanso en la cama o restricción de las actividades normales durante los dos ó tres primeros días.

La terapéutica periodontal se restringe principalmente a la eliminación superficial de desechos alimenticios, materia alba, placa bacteriana, cálculos supragingivales y cualquier formación pseudomembranosa. Se motiva al paciente para que lleve una higiene bucal óptima en casa. Se recomienda una técnica suave y el uso de un cepillo de cerdas de nylon, hilo de varias hileras y pastas desensibilizadoras.

El punto principal, en el tratamiento de la gingivostomatitis herpética primaria aguda, es asegurar al paciente de que la lesión está controlada y que tiene un período definido de curación, que vá de los 7 a los 10 días.

En general durante la primera visita los pacientes están muy aprensivos, puesto que presentan una afección aguda, fulminante y progresiva, que parece no tener límites, siendo los síntomas cada vez más graves y debilitantes (75 - 28 - 71).

bibliografía:

- 20.- Giunta John Dr.: Patología bucal. Editorial Interamericana. 1978
pag.- 74-75
- 75.- Thoma Kurt H.: Patología bucal 2a. edición. Tomo II. Editorial
Hispano Americana México. 1959. pag.- 1002-1000.
- 71.- Stone Stephen Dr., Kalis Paul J. Dr.: Periodontología. Editorial
Interamericana 1970. pag.- 09-91

PODER ONCOGENICO DEL HERPES VIRUS

En la actualidad existen muchos factores a los cuales se les ha adjudicado propiedades oncogénicas, un ejemplo de éstos son: exposiciones a radiaciones, luz ultravioleta, compuestos químicos aromáticos, conservadores alimenticios y algunos virus.

El fenómeno de carcinogénesis viral ha quedado bien establecido en animales de experimentación, pero aunque las evidencias han aumentado, la oncogénesis por virus en el hombre no ha podido ser comprobada; sin embargo al virus de Epstein-Barr, se le ha asociado con la enfermedad llamada linfoma de Burkitt (16).

El citomegalovirus ha sido implicado en la etiología del sarcoma de Kaposi; por otra parte el virus Lucke se asocia con el adenocarcinoma renal en la rana, así también a la enfermedad viral de Marek con el linfoma en los pollos, además al virus Hinz con un linfoma en los conejos y a numerosos herpes virus, de los primates del nuevo mundo, con sarcomas de células reticulares y linfomas en éstos primates (27).

Los primeros reportes que nos hablan sobre la asociación del herpes virus y el cáncer humano, fueron hechos por Wyburn-Mason (78) y Kvasnioka (42), los cuales estudiaron un total de ocho pacientes con carcinoma de labio, desarrollado exactamente en el sitio de la lesión herpética recurrente. Estos reportes no han sido tomados muy en cuenta, ya que los pacientes fueron encontrados dentro de un gran número de sujetos sin saberse el número total, careciendo por tanto de un valor estadísticamente significativo. Además desafortunadamen-

te no se han publicado estudios que confirman éstas observaciones.

Las armas con las que se cuenta para poder confirmar si el herpes virus tiene propiedades oncogénicas son:

- a).- estudios sobre inmunidad celular contra el herpes virus en pacientes con cáncer oral.
- b).- estudios seroepidemiológicos en pacientes con cáncer oral.
- c).- aislamiento de herpes virus provenientes de tumores.
- d).- búsqueda de antígenos tumorales.
- e).- estudios de inmunidad celular contra el herpes virus en pacientes con cáncer oral.

En 1973, Lerner y cols. (45 -47) reportaron que la respuesta inmune, medida por células, contra el herpes virus se deprime específicamente en pacientes con leucoplasia pero sin displasia epitelial; cuando hay displasia presente, la respuesta linfocitaria se eleva específicamente y alcanza niveles semejantes a aquellos observados en pacientes con infecciones herpéticas primarias activas a infecciones herpéticas recurrentes.

La respuesta de inhibición de migración de macrófagos contra herpes virus se encuentra también elevada, en pacientes con displasia epitelial; ésto es semejante a lo que ocurre en la fase convalescente de una infección herpética recurrente.

Un estudio secuencial de tres años, confirmó que la respuesta linfocitaria está relacionada con la enfermedad. La respuesta a un antígeno control no cambió significativamente durante ese tiempo,

pero la respuesta contra herpes virus en pacientes con leucoplasias y con displasia epitelial bajaron en dos pacientes y ambos desarrollaron carcinoma in situ (44), sin embargo estos estudios incluyeron solamente siete pacientes con displasias, por lo que se necesita un número más grande de pacientes para poder tener resultados confirmatorios.

B).- Estudios seroepidemiológicos en pacientes con cáncer oral.-

No se han hecho todavía estudios serológicos en pacientes con cáncer oral. Los anticuerpos fijadores de complemento contra herpes virus fueron encontrados en un título ligeramente alto por Jenner y cols. (44) en sujetos con leucoplasia en contraste con un grupo control, pero la diferencia no alcanzaba un 5 % de significancia. Recientemente Shillito y cols. (61) comparan los anticuerpos fijadores de complemento hacia el herpes virus en 24 pacientes con cáncer oral, con un grupo control; nuevamente no se encontró diferencias significativas. Los pacientes fueron re-examinados dos semanas más tarde, ya que un aumento en los títulos de anticuerpos es diagnósticamente más significativa que un solo valor, no se observó cambio en el título de anticuerpos en 23 casos; solo uno mostró un aumento de 1/8 a 1/64.

C).- Aislamiento del herpes virus provenientes de superficies tumorales de la cavidad oral.- se inocularon muestras de superficies de 31 pacientes con carcinoma oral a cultivos de células vero, examinándose a las 24 horas y 48 horas para detectar efectos citopáticos debidos a herpes virus, solamente en un caso se detectó este vi-

rus y fué del paciente que presentó un aumento en el título de anticuerpos.

Clínicamente no hubo evidencias de una infección herpética; ya que el aislamiento del virus y el alza en los niveles de anticuerpos fué solamente en uno de 24 pacientes.

Resulta evidente que estos hallazgos no son característicos de la enfermedad. El exámen por microscopía electrónica de 21 de éstos carcinomas orales mostraron desorganización citoplasmática pero no se observaron partículas virales (10).

Se deben de tomar en cuenta dos observaciones muy importantes cuando se está estudiando la posibilidad de que los tumores humanos tengan una etiología viral. Experimentos de laboratorio usando DNA virus oncogénico demuestran que las células transformadas por los virus, nunca liberan partículas infectantes; por lo que examinar células por microscopía electrónica resulta inútil.

Lo anterior ha sido demostrado con varios papovavirus, adenovirus y herpes virus y puede ser el resultado de diferentes mecanismos. Las células transformadas por papovavirus generalmente contienen todos los genes del virus, probablemente en un estado parcialmente reprimidos, pero las células transformadas por adenovirus humano solamente conservan el 10 % de los genes del virus (55).

En algunos casos, diferentes células pueden conservar distintas fracciones del genoma viral, y si fusionamos las células tumorales juntaremos todos los genes virales y por consecuencia aparecen las

partículas virales infecciosas.

En conclusión, el exámen por microscopía electrónica y los cultivos virales, no son la herramienta adecuada para la investigación de tumores de origen viral; se necesitan métodos más significativos para lograr este objetivo.

D).- Búsqueda de antígenos tumorales.- La mayoría de los DNA virus oncogénicos inducen la producción de antígenos específicos tumorales en las superficie de las célula transformada (55); se ha hecho un considerable esfuerzo en la investigación de un posible antígeno tumoral relacionado con el herpes virus. Hollinshead y cols. (30-60) aislaron una fracción antigénica de células infectadas con herpes virus tipo 1 y encontraron que 25 de 26 pacientes con cáncer oral tenían anticuerpos contra este antígeno, encontrándose en tres de 51 sujetos normales. También existe una ligera prevalencia de anticuerpos hacia este antígeno en pacientes con carcinoma cervical o laríngeo.

Dotter y Doernery (50), trataron de reproducir estos hallazgos pero en un grupo más pequeño; detectaron anticuerpos en 6 de 7 pacientes con tumores orales ó faríngeos, 13 de 17 pacientes con carcinoma de cervix, solamente 2 de 6 individuos normales y 3 de 13 pacientes con otros tumores malignos, otros investigadores (1-55) han encontrado niveles altos de anticuerpos contra éstos antígenos en pacientes con cáncer cervical sin embargo, la especificidad, de estas reacciones no se han establecido propiamente ya que pacientes con otros tumores o con infecciones herpéticas agudas o recurrentes

no han sido probados.

Cuando aparecieron los primeros estudios en los cuales se asociaba al herpes virus con carcinomas humanos, trabajos experimentales empezaron a demostrar que el virus puede ser cancerígeno bajo ciertas condiciones. Duff y Mapp (19), demostraron que si se inhiben las propiedades citolíticas del virus por exposición a la luz ultravioleta, el virus es capaz de transformar células de hamster en cultivo, éstas células crecen como carcinomas si se reintroducen al háespe original (ver fig. 1). En la actualidad, células de una gran variedad de especies, incluyendo las humanas han sido transformadas tanto por herpes virus tipo 1 como herpes virus tipo 2 (50).

También se ha demostrado que el herpes virus puede adquirir propiedades oncogénicas si se le expone primero a un colorante neutro y después a la luz visible; anteriormente se recomendaba este procedimiento como tratamiento de las infecciones herpéticas recurrentes por lo que en la actualidad debe ser descontinuado o bien usarse con cuidado. Experimentos en animales no han demostrado una carcinogénesis directa del herpes virus.

De acuerdo a los resultados poco concluyentes, se cree necesario que los estudios inmunológicos continúen incluyendo a pacientes con infecciones herpéticas primarias ó recurrentes, así como también con otros pacientes con diferentes enfermedades malignas, para que de esta manera, los hallazgos tengan más especificidad. Al mismo tiempo se debe trabajar con pacientes que no presenten enfermedad maligna (grupo control). Y por otra parte, se deben continuar las

investigaciones avocadas a la detección de antígenos tumorales, inducidos por herpes virus (46).

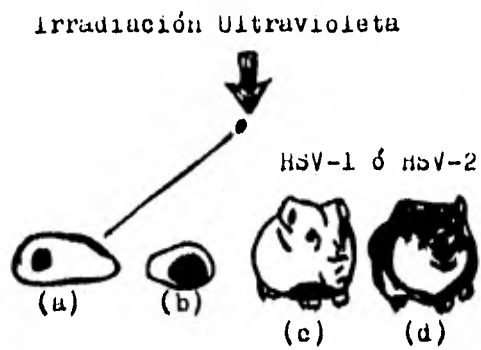
BIBLIOGRAFIA:

- 16.- de-Thé G., Geser A., Day N.E., Tukei P.M., Williams E.H., Beri D.P., Smith P.G., Dean A.G., Bornkamm G.W., Feorino P. and Hendle W.,: epidemiological evidence for casual relationship between Epstein-Barr virus and Burkitt's Lymphoma from Ugandan Prospective study. *Nature* 274:756-761. 1978
- 27.- Giraldo G., Beth S., Hendle W., Henle G., Miké V., and de-Thé G.: antibody patterns to herpesviruses in Kaposi Sarcoma II. Serological association of American Kaposi Sarcoma with Cytomegalovirus. *Int. J. Cancer* 22:126-131. 1978.
- 78.- Wyburn-Mason R.: malignant changes following herpes simplex. *Br. Med.J.* 3:615-616- . 1957.
- 42.- Kuasnicka A: Relationship between herpes simplex and lip carcinoma IV, selected cases. *Neoplasma* 12:61-70. 1965
- 45.- Lehner T., Wilton J.M.A., Shillitoe E.J., and Ivanyi L.: Cell-mediated Immunity and antibodies to herpesvirus hominis type 1 in oral leukoplakia and carcinoma. *Br.J. Cancer* 27: 351-361. 1973.
- 47.- Light I.J.: Postnatal acquisition of herpes simplex virus by the newborn infant. A review of the literature, *Pediatrics* 1979, Mar;63(3): 480-2.
- 44.- Lehner T., Shillitoe E.J., Wilton J.M.A. and Ivanyi L.: Cell-mediated immunity to herpesvirus type 1 in carcinoma and pre-

- carcerous lesions. Br. J. Cancer 28: 128-134. 1973.
- 61.- Shillitoe E.J., wilton J.M.A., and Lenner T.: Sequential changes in cell-mediated immune responses to herpes simplex virus after recurrent herpetic infection in humans. Infect Immun-. 18:130-137. 1977.
- 10.- Chen S.Y., and Harwick R.D.: Ultrastructure of oral squamous-cell carcinoma. Oral Surg. 44:744-753. 1977.
- 55.- Hagg F., and Westmoreland D : Cell transformation by DNA containing viruses. Biochim. Biophys. Acta 458:167-211. 1976
- 36.- Hollinshead A.C., Lee O., Chretien P.B., Tarpley J.D., Rawls W.E., and Adam E.: antibodies to herpesvirus non-virion antigens in squamous carcinomas. Science 182: 713-715. 1973.
- 60.- Silverman N.A., Alexander J.C. Jr., Hollinshead A.C., and Chretien P.B.: Correlation of tumor burden with in vitro lymphocyte reactivity and antibodies to herpesvirus tumor-associated antigens in head and neck squamous carcinoma. Cancer 37: 135-140 . 1976.
- 50.- Notter M.F.D., and Docherty J.J.: Comparative diagnostic aspect of herpes simplex virus tumor associated antigens. J. Natl. Cancer Inst. 57:483-488. 1976.
- 1.- Aurelian L., Davis H.J., and Julian O.O.: herpesvirus type 2 induced; tumor-specific antigen in cervical carcinoma. Am. J. Epidemiol 98: 1-9. 1973.

- 19.- Duff R., and Rupp F.: Properties of hamster embryo fibroblast transformed in vitro after exposure to simplex virus type 2. J. Virol. 8:469-477. 1971
- 40.- Bennette D.H., Schmitt H.: Diagnostic procedures for viral, rickettsial and chlamydial infections. 5th edition American Public Health Association Washington D.C., U.S.A.: 1979.

FIGURA NO. 1



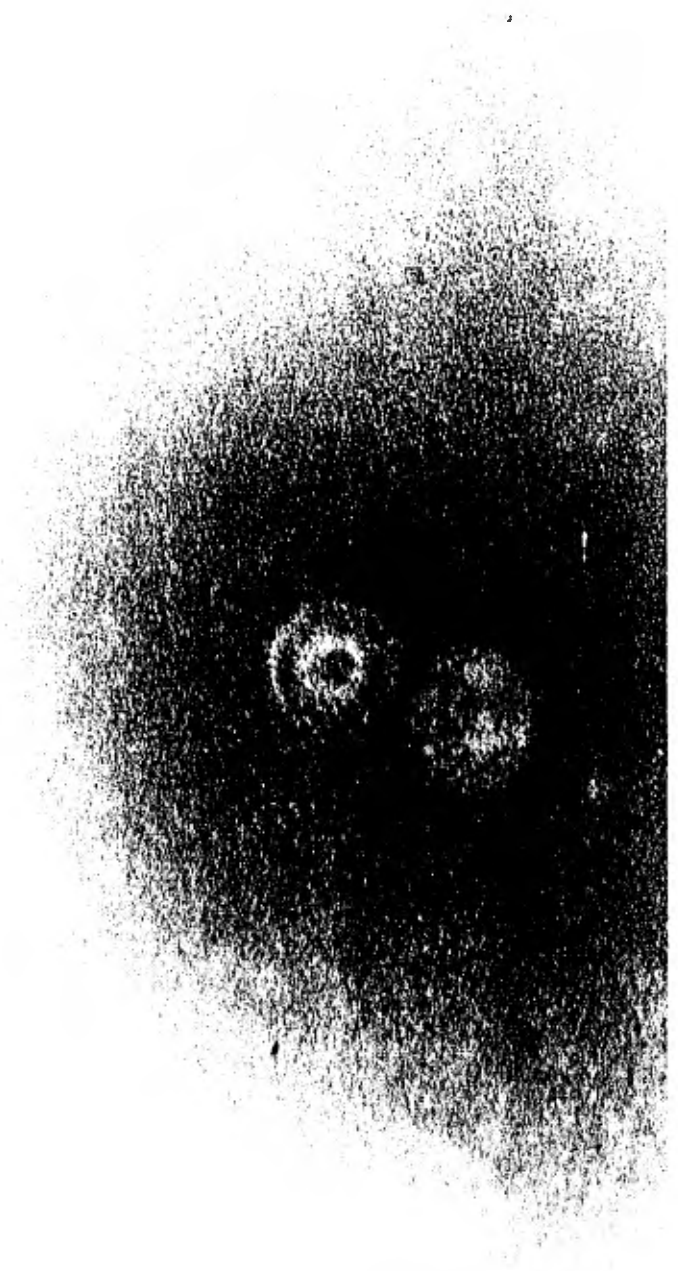
(a).- Célula epitelial in vitro

(b).- Célula transformada

(c).- hamster sano

(d).- hamster con cáncer.

SCANNED





ESTUDIOS EN ANIMALES DE LABORATORIO

este virus tiene un grupo de huéspedes susceptibles muy amplio, ya que puede infectar a los conejos, cobayos, ratones, hamster y ratas y a la membrana corioalantoidea del embrión de pollo.

En los conejos, el virus del herpes simple, produce una erupción vesicular característica en la piel de la región inoculada. En algunos casos se presenta enfermedad generalizada y meningoencefalitis, dependiendo del tipo de animal y de la cepa del virus utilizada. La inoculación corneal, da por resultado queratitis denerítica y en la mayoría de los casos, queratoconjuntivitis.

Con algunas cepas, la afección corneal, es seguida en forma regular por encefalitis. Se haya o no manifestado la encefalitis, el virus puede permanecer latente en el encéfalo de los animales sobrevivientes, varios meses después de la inoculación y un choque anafiláctico puede precipitar una reacción aguda de la encefalomielitis.

En los conejos, la inoculación corneal del virus, produce una pequeña queratoconjuntivitis herpética, que puede ir seguida de cicatrización, pero el herpes virus infectante puede recuperarse de los ojos en forma intermitente.

También es susceptible a la infección la membrana corioalantoidea de nuevos embrionados de pollo. Estas lesiones tienen la forma de pequeñas placas elevadas y blancas, siendo su número directamente proporcional a la concentración de las partículas de virus.

Las placas producidas por el herpes virus tipo 2 son más grandes y morfológicamente diferentes de las placas finas producidas por el virus tipo 1. El virus se desarrolla rápido y produce placas en casi cualquier cultivo de células comúnmente utilizado. Las células infectadas contienen inclusiones características, la formación de cuerpos de inclusión es seguida por la necrosis de las células (efecto citopático).

En las células del hamster chino que contienen solo 22 cromosomas, el virus provoca ruptura en la región 7 del cromosoma No. 1 y en la región tres del cromosoma X. El cromosoma Y no es afectado.
(40).

BIBLIOGRAFIA:

- 40.- Jawetz Ernest DR.: manual de microbiología médica. 7a. edición
Editorial El manual moderno S.A. 1977 pag.- 242-257

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

a).- Colección y preparación de muestras para aislamiento del Herpes Virus:

Como sucede con otros virus, la probabilidad de aislar herpes virus, decrece con el tiempo en que las lesiones sanan; existen muchas posibilidades de aislar el virus del líquido de las vesículas y éstas disminuyen cuando termina la fase ulcerativa y la lesión empieza a formar costras y a cicatrizar. Por lo tanto las muestras deben ser colectadas tan pronto como sea posible, en el curso de la enfermedad.

El éxito de un buen aislamiento está influenciado, por el período comprendido entre la colección de la muestra y su inoculación al cultivo de células susceptibles. Este intervalo, debe ser tan corto como sea posible, ya que se pierde la infectividad del virus a menos de que la muestra sea transportada en un medio adecuado y mantenida a 4° C.

Se da el caso de que el almacenamiento de la muestra, aún por unas cuantas horas a 4° C, puede dar como consecuencia la pérdida de infectividad de los virus; las muestras que no pueden ser procesadas en un tiempo corto deben ser almacenadas a -70° C.

b).- Líquido vesicular:

Este puede ser aspirado, cuando la vesícula está madura, con una aguja del número 26 ó 27, adhiriéndola a una jeringa de tuberculina. Se limpia cuidadosamente la lesión con etanol al 70 % y se in-

serta la aguja en la vesícula poniéndola con el bisel hacia arriba, el embolo de la jeringa se saca cuidadosamente, conforme la aguja se va insertando.

El material aspirado es inmediatamente depositado dentro del diluyente (sol. saline), la aguja y la jeringa se enjuagan aspirando y expulsando alrededor de 0.2 ml. de la dilución. Los virus en el fluido pueden obtenerse también de la vesícula, al levantar la cubierta de ésta y absorbiendo el líquido con un hisopo.

C).- frotis de la úlcera herpética:

Se frota firmemente unos hisopos estériles contra la úlcera y se meten inmediatamente en el diluyente o en el medio de transporte. El hisopo es agitado vigorosamente y el exceso de fluido es removido, presionando el hisopo contra las paredes del tubo. Un volumen de 1 a 2 ml. de diluyente se deben poner normalmente en el tubo de ensayo.

D).- saliva:

La saliva es colectada en un recipiente de vidrio estéril y cerrado, debe ser procesada inmediatamente o debe transferirse a un tubo y ser conservada a -70°C .

E).- líquido cefalorraquídeo:

No es necesario un procedimiento especial para la toma de líquido cefalorraquídeo; se realiza con el sistema habitual y se colecta en un recipiente usual y aséptico. El fluido puede ser inoculado directamente a monocapas de cultivo de células víricas o bien, las

células del líquido cefalorraquídeo sedimentadas a 3000 rpm., también pueden ser inoculadas.

Tanto el líquido, como las células resuspendidas, pueden emplearse como inóculo.

F).- Tejidos:

Las muestras de órganos obtenidas por autopsias y cirugía, deben ser colectadas en condiciones de absoluta asepsia. Se recomienda que estas muestras sean procesadas tan pronto como sea posible, debiendo ser sumergidas en el diluyente estéril y llevadas inmediatamente al laboratorio.

Los virus en tejido nervioso pueden ser aislados en algunos casos inoculando solamente a células viables de tejidos o bien a un cultivo de células susceptibles a la acción del virus (3 - 4).

Si las muestras deben ser almacenadas, se recomienda que se conserven en una solución estéril de glicerol neutro al 50 %, en solución salina a -20° o puestos en un recipiente estéril y congelado a -70° C.

G).- Toma de muestras para el diagnóstico serológico:

Se requiere un par de muestras de sangre para el diagnóstico serológico y la primera debe ser colectada durante el curso de la enfermedad, tan rápidamente como sea posible. La segunda muestra debe ser colectada de 2 a 3 semanas más tarde.

La sangre debe ser colectada asépticamente, se vierte en un tubo limpio y se deja coagular a 37° C o a temperatura ambiente, se de-

ja la muestra durante toda la noche a 4^oC. El suero separado del coagulo debe ser guardado a -20^oC.

MUESTREO AL MICROSCOPIO:

II).- Microscopio de luz:

En la base de la vesícula ó la úlcera, se presentan un gran número de células con cambios característicos de la infección por herpes virus simple. Estos decrecen en número conforme la lesión va sanando. Las muestras para microscopía de luz se colectan descartando la cubierta de la vesícula (si está presente) y desprendiendo la base de la úlcera con un bisturí o una cureta. Se hace un frotis con éstas células y se fijan con metanol.

I).- Imunofluorescencia:

Las muestras se obtienen de igual manera que para microscopía de luz, a excepción de que las células se secan y se fijan por 10 minutos con acetona fría.

Los antígenos virales pueden ser detectados en muestras de biopsia por inmunofluorescencia. La biopsia es congelada inmediatamente, se cortan secciones de 6 micras y se ponen en un portaobjetos después de lo cual se secan al aire y se fijan con acetona.

Así también las muestras de células de líquido cefalorraquídeo pueden ser examinadas por inmunofluorescencia.

Las células son sedimentadas por centrifugación a 3000 rpm, durante 10 minutos, después de la cual son resuspendidas en una pequeña cantidad de PBS (solución fosfato-salina) y puestas en el por-

taobjetos al microscopio. Las células son secadas y fijadas con acetona.

J).- microscopio electrónico:

Para el examen en el microscopio electrónico, se aspira el líquido de la vesícula con una jeringa de insulina, con aguja delgada y se esparce en una pequeña cantidad de agua destilada (0.1 ml). Los raspados de la base de la úlcera herpética o las costras se pueden poner en un volumen pequeño de agua porque se ha demostrado que contienen virus por microscopía electrónica.

K).- Diagnóstico de laboratorio:

La identificación de herpes virus simple tipo 1 ó 2, obtenido de material proveniente de tejidos enfermos, representa el método preferido para establecer el diagnóstico.

La presencia del virus en la lesión puede ser detectado ó el examen de células teñidas, por microscopio de luz o por el examen visual de partículas de herpes virus, por microscopía electrónica, se puede hacer un diagnóstico firme demostrando antígenos específicos de herpes virus en células obtenidas de las lesiones o bien, aislando los virus de las lesiones.

El diagnóstico de una enfermedad primaria, de un individuo con herpes tipo 1 ó 2, puede ser fácilmente establecido, demostrando un aumento al cuádruple de títulos de anticuerpos contra éstos virus, la presencia de anticuerpos antivirales de la clase 1gM en el suero, durante la fase de convalecencia o bien en el líquido cefalorraquí-

deo, también constataste un diagnóstico presuntivo de una infección herpética.

sin embargo, entre pacientes que han sido infectados previamente, tanto por el tipo 1 ó el tipo 2, una respuesta característica de anticuerpos, puede no siempre seguir a una infección recurrente, por lo tanto, el diagnóstico serológico en una infección que no sea primaria, puede ser muy difícil (46).

b).- examen directo:

1.1.- microscopía de luz: Para detectar células infectadas con virus, por microscopio de luz, se raspa cuidadosamente la base de la lesión. El material es extendido en un portaobjetos limpio, se seca con aire, se fija con metanol y se tiñe con colorante de wright o de Giemsa.

Las células activamente infectadas pueden ser identificadas por un " pinchamiento " y por fusión de células, formando células multinucleadas gigantes.

Muestras de biopsias de lesiones en la piel o en otros tejidos enfermos, frecuentemente muestran cambios similares cuando se tiñen con hematoxilina y eosina.

Además se observan algunas veces cuerpos de inclusión de Cowdry (11) en las células infectadas, pero estas inclusiones no siempre están presentes.

Las inclusiones intranucleares tipo A, se encuentran más fácilmente en tejidos profundos, que en los superficiales y su presencia o ausencia, puede depender de los métodos de fijación y tinción de

las muestras (46). La detección de los cambios inducidos por virus, por el método de microscopía de luz, es menos sensible que otros métodos que detectan antígenos o que aislan los virus de las lesiones.

1.2.- microscopía electrónica: el herpes virus como causa de lesiones vesiculares, puede ser diferenciado rápidamente de otros virus, gracias a la ayuda del examen del microscopio electrónico, a partir del líquido de las vesículas. Este se aspira cuidadosamente de las vesículas para examinarse directamente, o ponerse en 1 ó 2 gotas de agua bidestilada. Se pone una pequeña cantidad de la muestra en una rejilla aspirándose el exceso con un papel filtro, se pone una gota de ácido fosfotúngstico para descartarse después. La muestra entonces se examina en el microscopio electrónico, donde aparecen partículas de herpes virus típicas. En el líquido de las vesículas se encuentran las concentraciones más elevadas de herpes virus ya que pueden estar presentes más de 500 millones de partículas por mililitro de líquido (65), las partículas virales pueden también ser observadas por microscopía electrónica en secciones muy delgadas de tejidos fijados (32). Esta técnica, sin embargo, consume mucho tiempo y no ofrece ninguna ventaja sobre otro método de diagnóstico.

1.3.- inmunofluorescencia: La demostración de antígenos virales, en células obtenidas de lesiones, es actualmente el método de elección para el examen directo. donde se ha llevado a cabo esta técnica se ha demostrado que ésta es tan sensible como el aislamiento del

virus (8-15-40-72-7b). El éxito de el método requiere de la colección de muestras que contengan suficiente número de células para el exámen adecuado. Las células se tomaron cuidadosamente de la base de la lesión en la piel o en la córnea, en el caso de la infección en los ojos.

Se extienden las células en un portaobjetos, se deja secar al aire y se fija por 10 minutos con acetona fría. Después que el exceso de acetona se evapora, el portaobjetos es lavado con PBS, con un pH de 7.2. A las células extendidas se les añade inmunoglobulinas antivirales marcadas con isotiocianato de fluoresceína. Se incuban los portaobjetos por 30 minutos, a 37⁰ C en una atmósfera húmeda y entonces el exceso de anticuerpos es removido por tres lavados con PBS.

Un cubreobjetos se mantiene sobre las células y el portaobjetos se examina en el microscopio de fluorescencia. En las muestras positivas se encuentran múltiples células fluorescentes, de color amarillo ó verde amarillento. El examen debe incluir preparaciones que se sabe contienen antígenos virales, así como también células que no los contengan, esto es con el propósito de tener controles positivos y negativos.

Es posible guardar las células fijadas a -20⁰ C sin que se pierda la actividad antigénica, haciendo con esto posible el llevar a cabo una prueba cuando se acumulen varias muestras. Un suero heterólogo siempre tendrá actividad contra los tipos 1 y 2, y menos que éste sea inabundante, no será posible detectar el tipo de virus que causó la lesión.

Las lesiones tomadas por biopsias aumentan la probabilidad de tener una muestra adecuada. Se ponen cortes de 4 a 6 micras de grosor en portaobjetos, se secan al aire, se fijan con acetona y se tiñen con antisuero conjugado. Los tejidos fijados con formalina e incluidos en parafina mantienen algo de antigenidad viral. Estos cortes deben ser desparalinados con xilol y rehidratados con solución salina, antes de ser tenidas.

Nos encontramos con un problema diagnóstico difícil cuando se sospecha de una encefalitis o meningitis herpética; ya que en algunos casos el virus puede ser aislado de líquido cefalorraquídeo, sobre todo cuando se trata de meningitis, pero esto generalmente no es posible, cuando el caso es una encefalitis.

La aplicación de la técnica de inmunofluorescencia en estos casos puede dar maravillosos resultados, usando células provenientes de líquido cefalorraquídeo (15-41). Debemos hacer notar que existen otras técnicas para detectar antígenos virales, en muestras de biopsias de cerebro, éstas pueden ser la inmunoperoxidasa (6) y el radioinmunoensayo (24).

Aislamiento del Virus e Identificación de los Aislamientos.

a).- Aislamiento en cultivo de células; mientras que el herpes virus tipo 1 y tipo 2 pueden ser aislados, en una gran variedad de animales de laboratorio, así como también en huevos embrionados de gallina (40), el cultivo de células de tejido, es considerado como el método de elección, en muchos diagnósticos virológicos.

El virus puede crecer en diferentes sistemas de cultivos de cé-

lulas, ya sean cultivos primarios ó líneas bien establecidas y la elección del sistema depende a la disponibilidad de las distintas células. Los cultivos primarios de riñón de conejo se preparan fácilmente y son sensibles para el aislamiento de este virus, sin embargo no se pueden emplear para aislar otro tipo de virus.

Se ha encontrado que las células de origen humano o de primates son útiles, ya sean cultivos primarios o líneas establecidas. En base a su gran utilidad para aislar otro virus, facilidad de manejo y gran sensibilidad para aislar herpes virus, se recomienda las células de riñón de embrión humano (HEK) o los fibroblastos de pulmón de embrión humano (HEP) que son los cultivos más convenientes en los laboratorios de diagnóstico. (30-46).

De las líneas de células bien establecidas se recomienda las VERO* para aislar el tipo 1 y 2. Se ponen las células en un tubo apropiado para cultivo y cuando las células forman una capa confluente, se descarta el medio. Se añade 0.1 ml. de la muestra a 2 tubos y se conservan otros dos tubos no inoculados como controles; los cultivos se incuban una hora a 37° C para permitir que el virus se adsorba, después de esta fase, se añade medio de cultivo conteniendo suero fetal de bovino al 2%, se vuelven a incubar los cultivos a 37° C,

se observan los tubos diariamente, con el fin de detectar algún efecto citopático. Si se usan células HEP, HEK y vero, el efecto se detecta dentro de las 24 primeras horas de haber inoculado la muestra. Buenas muestras producen este efecto durante 3 ó 4 días y muy

* vero=células de riñón de mono verde.

rara vez se produce a los 9 días. Si se pasan las células lisadas a monocapas de células sin el virus, generalmente no hay efecto sin embargo, se han reportado excepciones (31).

Si no se observa efecto citopático al séptimo día, las células se someten a un proceso de congelamiento y descongelamiento, por tres veces empleando una mezcla de hielo seco con alcohol, se ponen 0.1 ml. de este lisado a monocapas confluentes de células nuevas. Se repite el procedimiento antes descrito, en la inoculación de muestras clínicas.

El tiempo requerido para producir el efecto citopático, así como la intensidad de éste, depende de la cantidad de virus presentes en el inóculo. El líquido de las vesículas es rico en virus y puede producir un efecto citopático durante las primeras 24 horas, mientras que los exudados faríngeos ó vaginales, obtenidos de pacientes asintomáticos, contienen muy poca cantidad de virus y con tal cantidad, las células primeramente empiezan a redondearse y a desprenderse después de unos cuantos días, hay un aumento rápido en el número de células que muestran efectos citopáticos.

Las células infectadas se redondean típicamente y aparecen refringentes bajo el microscopio. Ocasionalmente, las células infectadas se fusionan para producir células multinucleadas (policariocitos), el efecto citopático puede ser limitado a pequeños focos, los cuales tienen un área en el centro sin células y un racimo de células redondeadas, alrededor de ésta zona.

Con el tiempo éstos focos tienden a agrandarse y la monocapa

se destruye. En otros casos, las células desprendidas con efecto citopático aparecen y la monocapa tiende a ser desaparecida más rápidamente. El efecto citopático producido por los tipo 1 y 2, es característico para cada tipo de células utilizadas.

BIBLIOGRAFIA:

- 3.- Baringer Jr. and Swovelana P: recovery of herpes simplex virus from human trigeminal ganglions. N. Engl. J. Med. 288:648-650. 1973.
- 4.- Hustian F.O., Rabson A.S., Lee U.L., and Trajka T.J.: herpesvirus hominis: isolation from human trigeminal ganglion. Science 178:306-307. 1972
- 4b.- Lennette E.H., Schmiat N.: Diagnostic procedures for viral, rickettsial and chlamydia infections. 5th edition American Public Health. Association Washington D.C., U.S.A., 1979
- 11.- Cherry W.B.: Manual Of Clinical Microbiology, Immunofluorescence Techniques. Lennette E.H., Spaulding E.H. and Truant J.P. (eds). Washington D.C., Am. Soc. Microbiol 1974. pag.- 29-44
- 65.- Smith K.O. and Melnick J.O.: recognition and quantitation of herpes virus particles in human vesicular lesions. Science 137: 543-544. 1962
- 32.- Harland W.A., Adams T.H., and McSeveney D: Herpes simplex particles in acute necrotising encephalitis. Lancet 2:581-582. 1967
- 8.- Siegelison J.W. Jr., Scott L.V., and Lewis V, Jr; rapid diagnostic of herpes simplex virus infection with fluorescent antibody. Science 129 640-641. 1959

- 15.- Dayan A.D., and Stokes M.I.: Rapid diagnosis of encephalitis by immunofluorescent examination of cerebrospinal fluid cells. Lancet 1:177-179. 1973
- 72.- Taber L.H., Brasler F., Couch R.B., Greenberg S.B., Jones D., and Knight V.: Diagnosis of herpes simplex virus infection by immunofluorescence J. Clin. microbiol. 3:309-312. 1976.
- 76.- Wilkie M.: The synthesis and substructure of herpesvirus DNA; The distribution of alkalilabile single stranded interruption in HSV-1 DNA. J. Gen. Virol. 21:453-467. 1973.
- 41.- Kitces E.N., Morahan P.S., Tew J.G. and Murray B.K.: Protection from oral herpes simplex virus infection by a nucleic acid-free virus vaccine. Infection and immunity. June 1977. Vol. 16, No. 3 pag.- 955-960
- 6.- Benjamin D.K., May G.G.: Use of immunoperoxidase on brain tissues for the rapid diagnosis of herpes encephalitis. Am. J. Clin. Pathol. 64: 472-476. 1975
- 24.- Frenkel N., and Koizman B.: Separation of the herpes virus DNA on sedimentation in alkaline gradients. J. Virol. 10:565-572. 1972.
- 31.- Hanna L., Kevichyan H., Jawetz F., and Coleman V.R.: Diagnosis of herpesvirus hominis infections in a general hospital laboratory. J. Clin. microbiol. 11:318-323- 1975.

I N M U N I Z A C I O N

Por lo general, los niños nacen con anticuerpos maternos adquiridos pasivamente; estos anticuerpos se pierden durante los primeros 6 meses de vida, así que el período de mayor susceptibilidad a la infección herpética primaria está comprendido entre los seis meses y los dos años de edad. Los anticuerpos al herpes virus simple tipo 1 comienzan a aparecer en la población en los niños preescolares; para cuando ya son adolescentes se encuentran en la mayoría de las personas.

Los anticuerpos al herpes virus simple tipo 2 (herpes virus genital), no se adquieren entre la población general hasta la edad de la adolescencia y de la actividad sexual. Después de la recuperación de una infección primaria (inaparente, benigna o grave) es frecuente que el virus persista en forma latente, aún en presencia de anticuerpos (40).

Algunas infecciones virales son citolíticas, es decir, que hacen que la célula se rompa debido a la gran cantidad de virus en el citoplasma, en cambio, otras se dice que están asociadas a la membrana, porque la célula está liberando virus sin que este se rompa, en otras palabras, el virus sale al líquido extracelular a través de la membrana, en general este evento altera la estructura antigénica de las superficies celulares, por lo que habrá una respuesta inmunitaria contra las células infectadas; tal es el caso de una infección por herpes simple.

en este tipo de infecciones, los anticuerpos humorales no son efectivos para prevenir la recurrencia, no obstante siempre se encuentran anticuerpos neutralizantes y fijadores de complemento.

Estudios seroepidemiológicos indican que el 75 % de individuos con 15 años de edad ya han sido infectados por herpes simple virus (29). Por lo menos la tercera parte de estos individuos desarrollan infecciones recurrentes aunque cuenten con un buen título de anticuerpos; de ahí se concluye que la presencia de anticuerpos no es protectora de infecciones recurrentes.

Se ha observado que pacientes inmunosuprimidos, ya sea por padecimientos congénitos o bien por estar recibiendo medicamentos inmunosupresores, debido a trasplante renal, sufren de infecciones herpéticas recurrentes, por lo que se piensa que la inmunidad mediada por células está involucrada en la protección de estas infecciones.

Los mecanismos de esta inmunidad, incluyen citotoxicidad dependiente de anticuerpos, hipersensibilidad de tipo taráfo, citotoxicidad directa por células T y liberación de linfoquinas e interferón,

los pacientes con herpes labial recurrente tienen baja producción de una linfoquina llamada factor de inhibición de migración de los monocitos (MIF); además del interferón, esta deficiencia se hace mucho más grande cuando aparecen las vesículas (29).

Lo que probablemente favorezca la reactivación del virus es la baja producción de dichas linfoquinas, no obstante otros estudios re-

velan que cuando hay una infección recurrente hay una producción elevada de linfocinas, así como gran proliferación de linfocitos sensibilizados contra herpes virus, alcanzando un máximo a las seis semanas después de la infección.

La presencia de anticuerpos, es importante para que se lleve a cabo el proceso inmune, llamado citotoxicidad dependiente de anticuerpos. Este proceso consiste, primeramente en la unión de un anticuerpo anti-herpes virus con una célula infectada, para que posteriormente linfocitos con receptores para inmunoglobulinas se peguen al complejo anticuerpo-célula infectada, para propiciar la destrucción de dichas células. Los anticuerpos que favorecen este tipo de citotoxicidad son IgG generalmente dirigidas contra las glucoproteínas del virus (49-79).

Por otra parte, existe otro tipo de citotoxicidad, pero que su mecanismo es directo, es decir que no depende de la presencia de alguna molécula para llevarse a cabo; esta respuesta está mediada por linfocitos T y células asesinas (NK), las cuales son células esplénicas, que poseen la característica de destruir a una célula infectada, bajo previo reconocimiento del antígeno.

La respuesta de hipersensibilidad de tipo retardado aparece durante las primeras fases de la infección labial, alcanzando un pico al novavo día para declinar a los dos meses, mientras que los niveles de anticuerpos permanecen constantes. Esta respuesta se mide inyectando el herpes virus tipo 1 intradérmicamente y midiendo la respuesta a las 24 horas, es decir es una intradermoreacción; la respues-

ta de hipersensibilizada tardía consistente en la migración de células inflamatorias, macrófagos, linocitos que liberan interferón y polimorfonucleares al sitio donde se encuentra el antígeno (49).

BIBLIOGRAFÍA:

- 40.- Jawetz Ernest Dr. manual de microbiología médica. 7a. edición
Editorial El manual moderno S.A. 1977. 242-587.
- 29.- Grieco Michael H.: Infections in the abnormal host. 1st. edition
Yorke medical books. U.S.A. 1980.
- 49.- Morahan P.S., Thomson T.A., Kohl S. and Murray D.K.: Immune responses to labial infection of BALB/c mice with herpes simplex virus type 1: Infections and Immunity Apr. 1981. Vol.32 no.1: 180-187.
- 79.- Zweerink Hans J. and Stanton D.W.: Immune response to herpes simplex virus infections: Virus-specific antibodies in sera from patients with recurrent labial infections. Infect. and Immunity Feb. 1981. Vol. 31 no. 2: 624-630

PROBABLE VACUNA CONTRA EL HERPES SIMPLE .

Durante la infección primaria, el virus presenta un neurotropismo acompañado de una diseminación axonal, para alojarse en los ganglios nerviosos sensoriales y permanecer en forma latente, el cuál puede ser reactivado y causar episodios periódicos de la infección.

Se hace necesaria una vacuna que ofrezca seguridad y efectividad para proteger tanto de infecciones primarias como recurrentes. dicha vacuna debe prevenir la infección de los ganglios sensoriales regionales y por lo tanto prevenir la latencia así como las secuelas neoplásicas y neurológicas de la infección.

Se ha demostrado que la inmunización con herpes virus tipo 1 a ratones, hace que decrezca la mortalidad y la incidencia de episodios recurrentes; además se han obtenido buenos resultados en la protección de conejos contra las infecciones por herpes virus mediante inmunizaciones previas.

Por otra parte, se han probado muchas vacunas de herpes simple inactivado con formalina, en individuos con infecciones latentes, con el fin de alargar los períodos entre un episodio recurrente y otro, sin embargo, debido a su potencial poder oncogénico y a su tendencia a permanecer en estado latente, se corre un gran riesgo en usar vacunas con virus conteniendo su ácido desoxirribonucleico; por lo que se propone que una vacuna ideal para uso humano debe estar libre del DNA del virus, pero debe conservar su poder antigénico para poder provocar una respuesta inmune protectora.

Murray y cols. (41), en 1977, inmunizaron ratones contra herpes

virus 1, libre de DNA e inactivada y en efecto se demostró que este tipo de vacuna era capaz de proteger a estos animales de infecciones orales subsecuentes, los hechos que observaron fueron los siguientes:

a).- Se redujo la incidencia y severidad de lesiones orales primarias.

b).- muy pocos ratones mostraron infección aguda ganglionar o murieron de encefalitis.

c).- Se redujo la frecuencia de infecciones del nervio trigémino.

Sin embargo este tipo de vacuna no resultó ser tan potente como las que se preparan empleando detergentes, pero se cree que aplicando ciertos procedimientos bioquímicos puede mejorarse su actividad.

Se sugiere que el modo de acción de esta vacuna, es inhibir el crecimiento viral en las primeras horas de la infección, esta resistencia parece estar mediada por inmunidad celular o por factores de resistencia no específicos.

BIBLIOGRAFIA:

- 41.- Kitches E.N., Morahan F.S., Few J.G., and Murray D.A.: Protection from oral herpes simple virus infections by a nucleic acid-free virus vaccine. Infection and Immunity, June 1977, vol. 10, no. 3 pag.- 955-960

T R A T A M I E N T O

Primeros FARMACOS:

Antiguamente el tratamiento para infecciones por herpes virus se reducían a remedios de tipo casero o bien sintomático, es decir, dirigidos a reducir las molestias pero no a combatir la infección. Así tenemos que Thoma, (75) recomienda la aplicación de: vacunas, especialmente de tipo múltiple persistente del herpes.

Savitt y Ayers (1949), recomendaron para éstos casos la inyección intradérmica del contenido de un tubo capilar de vacuna antivariolosa comercial, según la técnica de Arnold (1944).

Las inyecciones se repiten con intervalos de dos a cuatro días. Generalmente se nota mejoría después de cinco a ocho inyecciones. Algunas veces hay reacciones de tipo vacunal que, con las inyecciones subsiguientes, disminuyen de intensidad.

Los investigadores a que nos hemos referido dicen, en general, no han tenido éxito los intentos para inmunizar contra el herpes simple mediante el uso de vacunas del herpes simple; pero el empleo de la vacuna antivariolosa, administrada por inyección intradérmica para profilaxis ordinaria, puede dar buenos resultados.

También Woodburne (1941) encontró satisfactorias estas vacunaciones en los casos recurrentes. En algunos casos se ha empleado la aureomicina con excelentes resultados para el tratamiento de las infecciones del herpes simple; puede administrarse por vía bucal en cápsulas de 250 mg cada cuatro horas o en forma de trocitos que con-

tienen 15 mg cada uno, uno cada hora. Natnanson y morin (1953) recomiendan también el uso de la aureomicina o la terramicina aplicada intramuscularmente; pero insisten en la necesidad del tratamiento vitamínico. aconsejan el complejo vitamínico B con ácido ascórbico, como sigue:

Hidrocloruro de tiamina	15 mg.
Riboflavina	10 mg.
Niacinamida	50 mg.
Pantotenato de calcio	10 mg.
ácido ascórbico	250 mg.

Se toman una o dos cápsulas al día.

La miel aaró en agua tibia como enjuagatorio es muy útil para reducir el dolor. se recomienda la aplicación de espíritu de alcanfor o de alcanfor y ungüentos mentolados fuertes. El acetato de aluminio 1 a 500 en agua, aplicado en algodón es un calmante.

El violeta de genciana y el azul de metileno son valiosos como paliativos y para curar la infección secundaria.

Los pacientes deberán ser sometidos a una dieta muy nutritiva y durante el ataque sólo deberán comer alimentos blandos, esto último en el caso de gingivoestomatitis herpética.

Otro autor (48) recomienda que:

el tratamiento sea inespecífico, ya que ningún agente quimioterapéutico tópico o general es eficaz contra el virus del herpes simple.

La numecina agrava la inflamación y retrasa la curación. entre

los remedios comunes figuran las aplicaciones tópicas de lociones o de líquidos secantes, por ejemplo, espíritu de alcanfor o alcohol al 70 % para las lesiones cutáneas exudativas.

si es intensa la inflamación, puede aplicarse varias veces al día una loción decortocosteroide.

cuando se forma la costra puede emplearse una pomada dérmica blanda. en las infecciones secundarias están indicados los antibióticos en forma tópica, por ejemplo, una pomada con una combinación de sulfato de neomicina, 5 mg y bacitracina 500 unidades por gramo. en las infecciones más intensas, se debe proceder a la administración general de antibióticos apropiados.

Los corticosteroides, ya sea en forma tópica o general, no deben emplearse en el herpes simple de ojo, ya que las lesiones pueden progresar hasta formar hipopión o perforación corneal. Los corticosteroides están también contraindicados, durante la primera semana en el herpes simple primario generalizado; de todos modos, puede administrarse para acelerar la resolución de las lesiones recurrentes muy inflamadas.

En las afecciones orales o vaginales intensas, está indicado el empleo de trociscos o supositorios que contengan corticosteroides y un antibiótico.

en el herpes simple con manifestaciones generales puede ser necesaria una vigorosa terapéutica de sostén y control del equilibrio electrolítico, infusiones de líquido por vía parenteral o transfusiones sanguíneas y antibiótico por vía general.

BIBLIOGRAFIA:

- 75.- Thomas kurt n. : Patología bucal. 2a. edición Tomo II editora hispano americana. México 1959. pag.- 1082-1086.
- 48.- merck: el manual merck de diagnóstico y terapéutica . 3a. edición. merck sharp & dohme research laboratories. 1964. pag.- 798-800.

F A R M A C O S M A D - A E C I E N T E S

La idoxiuridina (5-yodo-2-deoxiuridina, IDU) y la citarabina (citosinarabinósido, Ara C) tienen efectividad variable contra la queratitis por herpes simple si se administra de inmediato en el curso de la enfermedad.

El medicamento se instala localmente. 1-2 gotas en cada ojo cada 1 ó 2 horas, día y noche; en caso de herpes labial se hará la aplicación con un hisopo.

Estos agentes inhiben la autoduplicación del virus in vitro o in vivo, pero pueden aparecer variantes resistentes a estos medicamentos. El tratamiento del herpes simple labial agudo con idoxiuridina puede dar como resultado la supresión rápida de las manifestaciones clínicas.

Alrededor de las tres cuartas partes de los pacientes tratados con IDU, se muestran asintomáticos una semana después del inicio de la enfermedad, mientras que alrededor de la mitad de los pacientes tratados con legrado o cauterización se muestran asintomáticos en el mismo período.

sin embargo el virus no es erradicado por el tratamiento y el grado de recaídas parece ser similar a los individuos tratados con idoxiuridina que en los no tratados. La IDU aparentemente actúa reprimiendo la producción de virus, pero no erradica el virus. algunas cepas del virus, particularmente las del tipo 2 , no son afectadas por el medicamento.

La IUdR no tiene efecto alguno sobre la enfermedad general, es tóxico y no debería usarse con esta finalidad. La Ara-C ha resultado desalentadora como medicamento general en las infecciones virales.

El arabinósido de adenina (vidarabina, ara-A), es un nuevo compuesto antiviral, activo contra miembros de la familia herpes virus y mucho menos tóxico, está siendo investigado en la actualidad. Los reportes preliminares son muy alentadores.

Los herpes virus son sensitivos a la fotoactivación cuando son sensibilizados con sustancias como rojo neutro y proflavina: la aplicación adecuada de estos agentes a las lesiones cutáneas producidas por el herpes virus tipo 1 y 2 se han reportado que reduce la duración de la lesión y la tasa de recurrencias (40).

5' monofosfato de adenosina

En 36 pacientes se probó la efectividad del 5' adenosin monofosfato, con herpes labial recurrente. El compuesto desarrolló un efecto inmediato en la cura de las lesiones herpéticas recurrentes. Además 23 pacientes quedaron libres de recurrencias por intervalos que varían hasta más de dos años en los pacientes restantes solamente se observó un episodio de herpes recurrente.

El tratamiento consiste en inyecciones intramusculares, a razón de una cada tercer día a una dosis de 1.5 a 2 mg por kilogramo de peso. A las 24 horas de haberse iniciado el tratamiento, las lesiones empezaron a secarse; el dolor y malestar empezaron a disminuir a las 48 horas.

No se sabe a ciencia cierta como es su acción contra el virus pero se tienen dos hipótesis:

a).- Una modificación inducida por el AMP dando lugar a la reducción de reactivación del virus latente en el ganglio nervioso.

b).- El AMP propicia la erradicación del virus latente de los ganglios nerviosos.

El efecto que tiene el AMP sobre el enfermo por herpes simple se puede dividir en tres:

a).- reduce el tiempo de cicatrización considerablemente

b).- disminuye las molestias propias de la infección

c).- reduce considerablemente el intervalo de la recurrencia (b3).

ANA - AMP

Una variante del AMP es el arabinósido de adenosin monofosfato. La replicación viral no alcanza su máximo cuando aparecen las lesiones, por lo tanto, se puede aplicar un tratamiento efectivo dentro de las primeras horas después de haberse aparecido las lesiones que pudiera reducir la replicación viral y alterar el curso de la infección (26).

E T E R

Existen muchos reportes pequeños que sugieren que el tratamiento con eter previene la infección, aminora el dolor, acorta el curso de la infección y reduce o elimina la recurrencia de las lesiones.

El uso del eter, para el tratamiento del herpes simple labial, se basa en el hecho de que éste, inactiva al virus en la lesión. Sin embargo Guinah y cols. (30) demostraron que una aplicación tópica de 10 minutos en las lesiones, no reducen la cantidad de virus en ellas; también demostraron que no hay ningún cambio significativo en el curso de la lesión.

Las razones posibles que explican la falla del eter para cambiar el curso clínico de la enfermedad o reducir los títulos de virus en las lesiones, son que el eter no puede penetrar a las células infectadas o bien que pueda penetrar pero no tenga efecto en la replicación viral.

Lo más seguro es que el eter no sea absorbido por la piel (39).

COMPLEJO BIOFLAVONOIDES SOLUBLES EN AGUA - ACIDO
ASCORBICO

se sugiere que la acción de este complejo sea como antiinflamatorio y que su acción se va a manifestar en la fase prourémica de la enfermedad; así como en el estado de vesiculación.

La presencia del ácido ascórbico en este complejo, juega un papel importante en el proceso de cicatrización de las lesiones recurrentes.

El uso de bioflavonoides solubles en agua y ácido ascórbico acorta el período de duración de las lesiones herpéticas y si se administra inmediatamente después de la aparición de los primeros síntomas, puede impedir la fase de vesiculación.

En general el problema se resuelve a los cinco días; el tratamiento consiste en una dosis de 600 mg diarios de bioflavonoides solubles en agua con ácido ascórbico por tres días. No se han reportado reacciones adversas (74).

LEVAMISOL

Se ha demostrado que el levamisol tiene un efecto bien definido como estimulante del sistema inmune, existen muchas evidencias que sugieren que este medicamento reestablezca la respuesta inmune mediada por células en enfermedades en que ésta se encuentra restringida.

Se han reportado estudios que hablan de un papel terapéutico del levamisol en infecciones con herpes labial recurrente, sin embargo dichos estudios carecen de validez.

Musell y cols. (58) hicieron un estudio para probar la eficacia del levamisol, la dosis del medicamento fué 2.5 mg por kilogramo de peso diarios. Dividieron a sus pacientes en dos grupos, unos fueron tratados con levamisol y otros fueron tratados con placebo.

Encontraron que no existía una diferencia significativa en la duración de la enfermedad, tamaño y severidad de la lesión en ambos grupos; la frecuencia de episodios durante el tratamiento con levamisol fué un poco más baja, pero no considerablemente.

En conclusión los resultados no demuestran que el levamisol tenga un gran efecto de reducción en la severidad o la frecuencia de herpes recurrente, aún más, también demostraron que no hubo una gran estimulación inmunológica en pacientes susceptibles después de el tratamiento (58).

TROMANTADINA HCl. (sal de investigación)

nuevo tratamiento específico contra herpes simple labial. nombre comercial: Vir-menz.

Fórmula: cada 100 mg contienen: Clorhidrato de N-(1-adamantil)-2-(dimetilamino-etoxil) acetamida; Tromantadina HCl. Inv., 1 gramo; ungüento base " seroi " 100 gramos.

Indicaciones: infecciones de herpes simple cutáneo y semimucoso como por ejemplo: herpes labial y eccema herpético, herpes genital, herpes solar.

Oftalmología: queratitis herpética.

Contraindicaciones: desconocidas hasta la fecha.

Reacciones secundarias: en algunos casos puede producir leve ardor pasajero.

Dosis y administración:

Dermatología: aplicar suficiente cantidad en el área afectada cubriendo toda la región y dar masaje suavemente. repetir tres o más veces al día y continuar tres días más, después que desaparezca la infección y para evitar recidivas.

Oftalmología: aplicar una capa delgada dentro del saco conjuntival varias veces al día (cada 2 o tres horas).

Laboratorio: Menz & Co, Chemische Fabrik/Frank, Furt/M , Alemania (81).

BIBLIOGRAFIA:

- 40.- Jawetz Ernest Dr. : manual de microbiología médica. 7a. edición editorial el manual moderno S.A. 1977. pag.- 242-287
- 63.- Skulnik S.H., Bulmovici-Klein E.: Adenosine in the treatment of recurrent herpes labialis. Oral surg. 1979 Nov; 48(5): 416-417
- 26.- From The WHO : Herpes simplex labialis history defined. Antiviral drug therapy may help. New test aid multiple sclerosis diagnostic. JAMA, March. 6, 1978- Vol. 239. No. 10. pag.- 926-27.
- 30.- Guinan M.E.: McCulman J., Kern E.R., Overall J.C. Jr., Spruance S.L.: Topical ether and herpes simplex labialis. JAMA 1980. March 14; 243(10):1059-61.
- 38.- James W.L.: Eczema herpeticum: atopic dermatitis complicated by primary herpetic gingivostomatitis. Oral surg. 1979 Dec; Vol. 48 No. 6. 513-516
- 39.- Jarisch R., Sander I., Jerni G: The leukocyte migration inhibition test (LMIT) in recurrent herpes simplex labialis. Comparison of results of treatment with BCG and Levamisole (author's transl). Arch. Dermatol. Res. 1979 29 May; 265(1) : 15-22
- 74.- Tereshalmy G.T., Bottomley N.A., Pellan G.B.: The use of water-soluble bioflavonoid-ascorbic acid complex in the treatment of recurrent herpes labialis. Oral. Surg. 1976. Jun; 45(1):50-62
- 58.- Russell A.S., Brisson N., Grace M.: A double-blind, controlled trial of levamisole in the treatment of recurrent herpes labialis. J. Infect. Dis. 1976 May; 137(5) 597-600.

- 01.- Diccionario de especialidades farmacéuticas. 21 edición.
- 12.- Curry S.S.: Cutaneous herpes simplex infections and their treatment. Cutis 1960 Jul;26(1):41-58
- 33.- Harrison: medicina interna 8a edición. La prensa médica México 1979. pag.- 1209.1210.
- 43.- Kurata T., Kurata K., Nuyama Y.: reactivation of herpes simplex virus (type 2) infection in trigeminal ganglia and oral lips with cyclophosphamide treatment. Jpn. J. Exp. med. 1978 Oct; 48(5):427-35
- 69.- Spruance S.B.; Crumpraker C.S., Haines H., Brauer C., Menz K., Macculum J., Schnipper L.B., Klauber M.K., Overall J.C. Jr: Ineffectiveness of topical adenine arabinoside 5'monophosphate in the treatment of recurrent herpes simplex labialis. N. Engl J. med. 1973 24 may; 300 (21): 1160-4
- 70.- Spruance S.B., Overall J.C.Jr., Kern S.K., Kruger G.G., Fliam V., Miller H.: The natural history of recurrent herpes simplex labialis: implication for antiviral therapy. N. Engl. J. med. 1977 14 Jul; 297(2) 69-75
- 73.- Taylor C.A., Henzley S.O., Greck K.S., Gwaltney J.M. Jr: Topical treatment of herpes labialis with chloroform. Arch. Dermatol. 1977 Nov; 113 (11):1550-2

R E S U M E N

Dentro de los pocos estudios epidemiológicos publicados encontramos, que la mayor incidencia de infecciones herpéticas labiales en la población infantil se presenta entre los tres primeros años de vida, por lo que la infección primaria sucede a muy temprana edad; además en otro estudio cuya población consistió en estudiantes de escuelas profesionales, se reportó una frecuencia del 38 %, la cuál seguiría por lo menos un episodio unavez al año.

También se postula que el herpes virus puede ser aislado en niños asintomáticos, encontrándose un pico de incidencia entre los siete meses y los dos años de edad.

Dentro de las manifestaciones clínicas, se encontro que la infección primaria a menudo pasa inadvertida y otras veces aparece una infección vesiculosa de la piel o de las membranas, este evento suele ser precedido por síntomas subjetivos tales como la sensación de hormigueo o de ardoer en el labio ó en la zona donde habran de aparecer las vesículas, éstas son transparentes y se agrupan estrechamente al cabo de 24 horas.

Las vesículas se rompen y dejan ulceras que forman costras en la superficie cutánea; puede haber presencia de fiebre, el tejido cicatriza entre los cinco y los diez días.

La infección primaria, en la mayoría de los individuos es clínicamente imperceptible y por lo tanto no es reconocida, mientras que

los ataques recurrentes resultan a menudo por estímulos como: la exposición prolongada al sol, la fiebre que acompaña a algunas enfermedades infecciosas, la menstruación ó el stress emocional.

se hizo una investigación bibliográfica para aclarar el posible poder oncogénico del herpes virus; sin embargo no se obtuvieron resultados óptimos ya que los estudios publicados son contados, y en la mayoría de los casos, el número de pacientes estudiados era bajo, careciendo por tanto de un valor representativo.

no se encontraron evidencias claras que pudiesen mostrar un poder oncogénico del herpes virus; por ejemplo, de 21 carcinomas orales examinados por microscopía electrónica solo se observó desorganización citoplasmática, pero nunca se observaron partículas virales nunca se ha podido detectar carcinogénesis in vivo, solamente in vitro e indirectamente, ya que el herpes virus transforma células de hamster en cultivo, que si se inoculan a hamster sanos, crecen como carcinomas.

Las muestras biológicas que se pueden tomar para la búsqueda de herpes virus son:

- a).- líquido vesicular
- b).- exudado de la úlcera herpética
- c).- saliva
- d).- líquido cefalorraquídeo
- e).- tejidos
- f).- **Sangre** si se pretende buscar anticuerpos anti-herpes virus

Las técnicas más empleadas para el diagnóstico directo del herpes virus son:

- a).- Exámen en el microscopio de luz
- b).- Inmunofluorescencia
- c).- microscopía electrónica
- d).- Inoculación ó cultivo de células

Todos los autores coinciden que los niños nacen con anticuerpos adquiridos pasivamente, éstos anticuerpos se pierden durante los primeros seis meses de vida, así que el período de mayor susceptibilidad a la infección herpética primaria está comprendido entre los 6 meses y los dos años de edad, sin embargo los anticuerpos humorales no son efectivos para prevenir la recurrencia. No obstante, la inmunidad celular parece ser protectora; los mecanismos de esta inmunidad son los siguientes:

- a).- Citotoxicidad dependiente de anticuerpos
- b).- Hipersensibilización de tipo taráfo
- c).- Citotoxicidad por células T
- d).- Liberación de linocinas e interferón.

Dentro de los fármacos que se han usado para combatir las infecciones herpéticas están:

- 1).- Ater
- 2).- Complejo vitamínico B
- 3).- Idoxuridina
- 4).- Acicloviro de adenina

5).- monofosfato de adenosina

6).- Tromantadina

7).- Complejo bioflavonoide en agua y ácido ascórbico

8).- Levamisol

Todos ellos con resultados parcialmente positivos y no del todo satisfactorios.

C O N C L U S I O N

aunque el herpes labial no constituye un problema grave de salud pública, es una enfermedad viral ampliamente diseminada, no importando la edad del individuo, sexo, situación geográfica. La infección primaria sucede a muy temprana edad y una vez que se tiene contacto con el virus, éste permanece latente en las células nerviosas para posteriormente causar infecciones herpéticas recurrentes a lo largo de la vida del paciente.

Por lo anterior concluimos que si se puede evitar la primoinfección en los primeros años de vida, la frecuencia de episodios recurrentes bajaría considerablemente; al respecto el camino más seguro y más fácil sería el desarrollo de una vacuna segura y eficaz, capaz de despertar la respuesta inmune tanto humoral como celular, e incluirla en los programas de vacunaciones actuales.

Otro camino sería el eliminar el virus latente en las células nerviosas, para lo cual se necesitaría el desarrollo de nuevos fármacos que sean activos contra dicha forma, que no sean citotóxicos o que no provoquen reacciones secundarias.

Qualquiera que sea el camino que se tome, ya sea evitando la primoinfección ó combatiendo las formas recurrentes, creemos que el odontólogo juega un papel importante en la lucha contra las infecciones herpéticas, organizando estudios de campo que nos pudieran decir la epidemiología del herpes labial en nuestro país, contribuyendo a la investigación de laboratorios y dictando medidas profilácticas pa-

ra tratar de impedir su ya grande diseminación.

P R O P U E S T A S Y R E C O M E N D A C I O N E S

Creo de mucha importancia que en nuestro país existan estudios epidemiológicos para saber la incidencia de herpes labial; en esta parte creemos que la Universidad Nacional Autónoma de México a través de sus escuelas de Odontología debe tomar una participación activa, siguiendo a una cierta población por varios años y llevando a cabo una buena recopilación de datos; de tal forma que la población estudiada, resulte beneficiada gracias a la atención que se les presta, la Universidad ayuda a conocer y entender un problema de salud pública y a los estudiantes de Odontología se les brinda una buena fuente de servicio social y temas para desarrollar una tesis profesional.

Esto se puede aplicar no solo para la U.N.A.M., sino que también para las Instituciones de Atención Médica (I.M.S.S., I.S.S.S.T.E., S.S.A.) y el servicio de higiene escolar de la S.E.P., colaboren con estos estudios.

B I B L I O G R A P H Y

- 1.- Aurelian L., Davis, H.J., and Julian C.G.: herpesvirus type 2 induced; tumor-specific antigen in cervical carcinoma. Am.J. epidemiol. 98: 1-9. 1973
- 2.- Babiuk L.A., and House D.T.: Immune interferon production by lymphoid cells; role in the inhibition of herpes viruses. Infect. Immun. 13:1567-1578 1976.
- 3.- Baringer Jr. and Swoveland P.: recovery of herpes simplex from human trigeminal ganglions. N. Engl. J. Med. 288:648-650, 1973
- 4.- Bastian F.O., Rabson A.S., Lee C.L. and Tralka: Herpesvirus hominis: isolation from human trigeminal ganglion. Science 178: 306-307, 1972.
- 5.- Becker Y., Jym H., and Sarov I : herpes simplex virus DNA. Virology 36:164-192, 1968
- 6.- Benjamin D.K., Kay C.G.: Use of immunoperoxidase on brain tissues for the rapid diagnosis of herpes encephalitis. Am. J. Clin. Pathol. 64:472-476, 1975.
- 7.- Ben-Forat T and Kaplan A.S.: Phospholipid metabolism of herpesvirus infected and uninfected rabbit kidney cells. Virology 45: 252-264, 1971.
- 8.- Biogenesis S.W. Jr., Scott D.V., and Lewis V. Jr.: rapid diagnosis of herpes simplex virus infection with fluorescent antibody. Science 173: 640-641, 1959.
- 9.- Birt G., and D.T. Oral manifestations of herpes simplex virus infections, Pathology 1977 Jun; 67 (6) : 672-6.

- 10.- Chen S.Y., and Harwick R.D.: Ultrastructure of oral squamous-cell carcinoma. Oral Surg. 44:744-753 . 1977.
- 11.- Cherry W.B.: manual of Clinical microbiology, Immunofluorescence Techniques, Bennett E.H., Sapaulding E.H., and Truant J.P. (eds). Washington D.C. Am. Soc. microbiol 1974 pag. 29-44
- 12.- Curry S.S.: Cutaneous herpes simplex infection and their treatment. Cutis 1980 Jul; 26(1): 41-58.
- 13.- Davidsohn I, Henry J.B.,: Todd-Sanford Clinical Diagnosis by Laboratory Methods. 15 th edition W.B. Saunders Company 1974 Cap. 21
- 14.- Davis, D.B.; Dulbecco R., Eisen H.N., Ginsberg H.S., Wood W.B., McCarty M.,: microbiology. Second edition. The Harper and Row, Publishers 1973. U.S.A.
- 15.- Dayan A.D. and Stokes M.L.: Rapid diagnostic of encephalitis by immunofluorescent examination of cerebrospinal fluid cells. Lancet 1:177-179, 1973
- 16.- de-Thé G., Geser A., Day N.D., Tukei P.M., Williams E.H., Beri D.F., Smith P.G., Dean A.G., Borikumbana G.W., Feorino P., and Menale M.,: Epidemiological evidence for causal relationship between Epstein-Barr virus and Burkitt's lymphoma from Ugandan prospective study nature, Oral cancer 2/4:750-761, 1978 (2)
- 17.- Douglas R.G. Jr. and Cohen R.B. : A prospective study of chronic herpes simplex virus infection and recurrent herpes labialis in human. J. Immunol. 104:289-295 . 1970.

- 18.- Dowale W.R., Narmias A.J., Harwell R.W. and Pauls F.P.: Association of antigenic type of herpesvirus hominis with site of viral recovery. J. Immunol. 99:974-980. 1967.
- 19.- Duff R., and Mapp F.: Properties of hamster embryo fibroblast transformed in vitro after exposure to ultraviolet-irradiated herpes simplex virus type 2. J. Virol. 8:469-477. 1971.
- 20.- Dandarov S., Andonov P., Bakalov B.: Characterization of herpes simplex virus strain isolated from patients with various diseases. Arch. Virol. 1980; 63 (2):115-21.
- 21.- Evans Alired S.: Viral Infections of humans epidemiology and Control. 1st. edition Plenum medical book company. New York and London. 1976 . pag.- 253-271.
- 22.- Finegold S.M., Martin W.J., Scott's E.G., Bailey and Scott's ; Diagnostic microbiology. 5th edition. The C.U. Mosby Company 1978. Cap. 33.
- 23.- Fenner Frank, McAuslan B.R., Hims U.A., Sambrook J., White David O.: The biology of animal viruses. Second edition. Academic Press New York - San Francisco - London. 1968. Pag.- 89-93.
- 24.- Frenkel Nand., Koizman B.: Separation of the herpes virus DNA on sedimentation in alkaline gradients. J, Virol. 10:565-572 1972.
- 25.- Friedman W., Katcher A.H., Brightman V.J.: Incidence of recurrent herpes labialis and upper respiratory infection: A prospective study of the influence of biologic, social and psychologic pre- dictors. Oral surg. 1977 Jun; 43(6) : 873-8

- 26.- From The NIH: herpes simplex labialis history defined. Antiviral drug therapy may help. New test aid multiple sclerosis diagnosis . JAMA? march 6, 1976-Vol.239. no. 10. pag: 926-927
- 27.- Giraldo G., Beth E., Henle W., Henle G., Miké V., Safai B., Muraux J.M., McHardy J., and de-Thé G.: Antibody patterns to herpesviruses in kaposi sarcoma II. Serological association of American kaposi sarcoma with cytomegalovirus. Int. J. Cancer 22: 126-131. 1976 .
- 28.- Giunta John Dr.: Patología bucal. Editorial Interamericana. 1978 pag.- 74-75 ,mexico.
- 29.- Grieco Michael H.: Infections in the abnormal host. 1st edition Yorke medical books U.S.A. 1980.
- 30.- Guinan R.E.; McCalman J.; Kern E.R.; Overall J.C. Jr.; Spruence S.L.: Topical ether and herpes simplex labialis. JAMA 1980 mar-14; 243 (10) 1059-61.
- 31.- Hanna D.; Keshishyan H., Jawetz F., and Coleman V.H.: Diagnosis of herpesvirus hominis infections in a general hospital laboratory. J. Clin. Microbiol. 1:316-323, 1975
- 32.- Harland W.A; Adams T.H., and Moseveney D.: herpes simplex particles in acute necrotising encephalitis. Lancet 2:581-582, 1967.
- 33.- Harrison: medicina interna. 8a, edición, la prensa médica, México, 1979 pag.- 1209-1210.
- 34.- Harman B.C, Jr; Isolation of viruses from a wide spectrum of clinical specimens , Am, J, Clin, Pathol, 57:100-104, 1972

- 35.- Hicks M.L., Tereznalmy G.T.,: herpesvirus nominis type 1: A summary of structure, composition, growth cycle and cytopathogenic effects. Oral. Surg. 1979 oct. Vol.-48. no.4 pag.-311-318.
- 36.- Hollinshead A.C., Lee O., Chretien P.B. and Adam E.: Antibodies to herpesvirus non-virion. antigens in squamous carcinomas. Science 182:713-715. 1973
- 37.- James W. Little: Oral cancer and herpes simplex virus-A review Oral Surg. Vol. 48 no. 3 216-224. sep 1979.
- 38.- James W.L.: eczema herpeticum: atopic dermatitis complicated by primary herpetic gingivostomatitis. Oral. Surg. 1979 Dec.; Vol. 48 no. 6 ; 513-516
- 39.- Jarish K., Janor I., Cerni O.,: The leukocyte migration inhibition test (LMIT) in recurrent herpes simplex labialis. Comparison of the results of treatment with BCG and levamisole (author's transl). Aron. Dermatol Res. 1979 29 may; 265(1); 15-22.
- 40.- Jawetz Ernest Dr.: manual de microbiología médica. 7a. edición editorial El manual moderno S.A. 1977. 242-567.
- 41.- Kitzes E.H.; moranan P.S., Tew J.G., and Murray B.A.: Protection from oral herpes simple virus infection by a nucleic acid-free virus vaccine. Infection and Immunity, June 1977. Vol. 16 ; no,3 pag- 995-990.
- 42.- Kuvshnikova M: relationship between herpes simplex and lip carcinoma IV. selected cases, neoplasma 12:61-70 . 1965
- 43.- Kurata T., Kurata K., Kiyama Y: reactivation of herpes simplex virus (type 2) infection in trigeminal ganglia and oral lips

with cyclophosphamide treatment. Jpn J. Exp. Med. 1978 Oct;48
(5): 427-35.

- 44.- Lehner T., Snillitoe E.J., Wilton J.M.A., and Ivanyi L.: Cell-mediated immunity to herpesvirus type 1 in carcinoma and pre-cancerous lesions. Br. J. Cancer 28: 128-134. 1973.
- 45.- Lehner T., Wilton J.M.A., Snillitoe E.J., and Ivanyi L.: Cell-mediated immunity and antibodies to herpesvirus hominis type 1 in oral leukoplakia and carcinoma. Br. J. Cancer 27:351-361. 1973
- 46.- Bennette E.H., Schmitt N.: Diagnostic Procedures for Viral, Rickettsial and Chlamydia Infections. 5th edition American Public Health, Association Washington D.C., U.S.A.; 1979
- 47.- Light I.J.: Postnatal acquisition of herpes simplex virus by the new born infant: A review of the literature. Pediatrics 1979 mar; 63(3) 480-2
- 48.- Merck: El manual Merck de Diagnóstico y Terapéutica. 3a. edición. Merck Sharp & Dohme Research Laboratories . 1964. Pag.- 798-800
- 49.- Morahan P.S., Thomson T.A., Kohl S., and Murray B.K.: Immune Responses to labial infection of BALB/c mice with herpes simplex virus type 1. Infection and Immunity Apr, 1981 Vol. 32 no. 1 pag.-180-187.
- 50.- Notter M.F.D., and Docherty J.J.: Comparative diagnostic aspect of herpes simplex virus tumor-associated antigens J. Natl. Cancer Inst. 57: 463-488. 1976
- 51.- Overall J.O., Sprunck S.L. and Green J.A.: Viral-induced leuko-

cyte interferon in vesicle fluid from lesions of recurrent herpes labial. Journal of Infection Diseases. Vol. 143 No. 4 April 1981. pag.- 543-547.

52.- Pazin G.J., Armstrong J.A., Lam M.T., Tarr G.C., Jannetta P.J;
No M.: Prevention of reactivated herpes simplex infection by human leukocyte interferon after operation on the trigeminal root. N. Engl. J. Med. 1979 -2 aug.; 301 (5) 225-30

53.- Felczar M.J. Jr. y Reid A.D. : microbiología 2a. edición Libros McGraw - Hill . 1966 pag.- 225-250

54.- Primrose S.B.: Introducción a la virología moderna. microbiología básica vol. 2 1a. edición. Hermann Blume . Barcelona Madrid 1976.

55.- Hopp F., and Westmoreland D.: Cell transformations by DNA containing viruses, Biochim. Biophys. Acta 456:167- 211. 1976

56.- Russell S. Anthony. : Cell-mediated immunity to herpes simplex virus in man. The journal of Infections Diseases. Vol. 129 N^o, 2 february 1974. pag.- 142-140

57.- Russell A.S.: Cell-mediated immunity to herpes simplex virus in man. J. Infections Diseases. Vol. 129. no. 2 february 1974 142-140

58.- Russell A.S., Brisson S., Grace M: A double-blind, controlled trial of levamisole in the treatment of recurrent herpes labialis; J. Infect. Dis. 1978 may; 137 (5) 557-600

59.- Schmidt A.S., Foghani B., and Benette A.M.: Type specificity of complement requiring and immunoglobulin G neutralizing antibody-

ay in initial herpes simplex virus infections of humans. Infect. Immun. 12:726-732. 1975

00.- Silverman, N.A., Alexander, J.C. Jr., Hollinshead A.C., and Cretier R.B.: Correlation of tumor burden with in vitro lymphocyte reactivity and antibodies to herpesvirus tumor-associated antigens in head and neck squamous carcinoma. Cancer 37: 135-140. 1976.

01.- Shillitoe E.J., Wilton J.M.A., and Lenner T.: Sequential changes in cell-mediated immune responses to herpes simplex virus after recurrent herpetic infection in human. Infect. Immun. 18 130-137 1977.

02.- Shipp I.I., Miller M.F., and C.: A retrospective study of recurrent herpes labialis (HHL) in a professional population, 1958-1971. Oral. Surg. 1977 Nov.; 44(5): 723-30.

03.- Skalar S.H., Bulmovici-Klein B.: Adenosine in the treatment of recurrent herpes labialis. Oral Surg. 1979 Nov; 48(5): 416-17

04.- Smith J.W., Adam B., Melnick J.L. and Hawls W.E.; Use of the Cr release test to demonstrate patterns of antibody responses in human to herpesvirus type 1 and 2. J. Immunology 109:554-564. 1972.

05.- Smith A.D. and Melnick J.L.; Recognition and quantitation of herpes virus particles in human vesicular lesions. Science 137 543-544. 1962.

06.- Spear P.G. and Hoizman B.; Glycoproteins synthesized by herpes simplex virus IV. The site of glycosylation and accumulation of viral

membrane proteins. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 66:730-737

1970.

- 67.- Spear P.G. and Roizman B.: Proteins specified by herpes simplex virus V. Purified and structural proteins of herpesvirion. J. Viral 9:143-159. 1972
- 68.- Spruance L. Spruance and Fu-sheng Chow: Pathogenesis of herpes simplex labialis. I. Replications of herpes simplex virus in cultures of epidermal cell from subjects with frequent recurrences J. Infect. Diseases Vol. 42 no. 5 nov. 1980. pag.- 671-675.
- 69.- Spruance S.L., Crumpacker U.S., Haines N., Brader C., Menz K., MacCallman J., Schnipper D.E., Klauber M.K., Overall J.C. Jr.: Ineffectiveness of topical adenine arabinoside 5' monophosphate in the treatment of recurrent herpes simplex labialis. N. Engl. J. Med. 1979 24 may; 300(21): 1180-4.
- 70.- Spruance S.L.; Overall J.C. Jr., Kern D.K., Krueger G.G., Plian V., Miller W.: The natural history of recurrent herpes simplex labialis: Implication for antiviral therapy. N. Engl. Med 1977 14 Jul:297(2) 69-75.
- 71.- Stone Stephen Dr., Kalls Paul J. Dr. ; Periodontologia , Sauto-rial Interamericana 1970. Pag.- 69-91.
- 72.- Taber L.H., Grabier F., Couch R.D., Greenberg S.D., Jones D., and Knight V.: Diagnosis of herpes simplex virus infection by immunofluorescence J. Clin. Microbiol. 3: 309-312, 1970
- 73.- Taylor C.A., Hendley J.O., Greer A.B., Gwaltner J.M. Jr.: Topical treatment of herpes labialis with entorofom. Arch. Dermatol,

1977 nov; 115 (11): 1550-2

- 74.- Terezhalmay G.T., Bottomley W.K., Pelleu G.B.: The use of water-soluble bioflavonoid-ascorbic acid complex in the treatment of recurrent herpes labialis. *Oral. Surg.* 1978 Jan; 45(1): 56-62
- 75.- Thoma Kurt H. D.M.D. *Patología Bucal*. 2a. edición Tomo II editorial Hispano Americana México. 1959. Pag: 1062-1086
- 76.- Wilkie H: The synthesis and substructure of herpesvirus DNA; The single stranded interruption in HSV-1 DNA. *J. Gen. Virol.* 21: 453-467; 1973.
- 77.- William H. Stalker.: Facial neuralgia associated with recurrent herpes simplex. *Oral. Surg.* Vol. 49 no. 6 pag.- 502-503.
- 78.- Myburn-Mason K.; malignant changes following herpes simplex. *Br. Med. J.* 3:615-616. 1975.
- 79.- Zweerink Hans J. and Staton L.W: Immune response to herpes simplex virus infections; virus-specific antibodies in sera from patients with recurrent facial infections. *Infect. and Immunity* Feb. 1981. Vol. 31, no. 2: 624:630.
- 80.- *Manual de Introducción de las Técnicas de virología XIII Reunión de Patólogos Clínicos*. Chonula Puebla, Feb-1981, Banda Quezada Alejandro y Remuz Ruiz-Palacios B.
- 81.- *Diccionario de especialidades farmacéuticas*. 21 edición.