UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

Herpes simple en Lesiones Vesiculares Superficiales de la Mucosa Oral

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE:

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A N:

Juan Carlos Elechiguerra Palacios

María Ernestina Ochoa Vargas

13690

13690

13690

MEXICO, D. F. 1978

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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.

Al Dr. Alejandro López Rodríguez.

Por que sin su valiosa dirección, - apoyo y dedicación a los esfuerzos realizados, no hubiera sido posible la consumación de esta tesis.

Al Dr. Ramón Rodríguez Juárez

Por su inestimable cooperación, conocimientos proporcionados y organización; atributos sin los cuales, nos hubiera sido imposible lograr un trabajo aceptable.

Un especial agradecimiento al
Q.F.B. Pedro Elías Abdala Ortega
Asesor Técnico del departamento de
ventas de medios de diagnóstico.
División Farmacéutica
Química Hoechst de México, S. A.

Por su gentileza al proporcionar-
nos información sobre el tema.

Por su colaboración al
Dr. Miguel Romero Lira
Director Médico para América Latina
de los Laboratorios Newport Pharma-
ceuticals International INC.

Que gracias a los datos de incalcula-
ble valor que nos facilitó, obtuvimos
actualidad y veracidad en los argu--
mentos acumulados.

Al Distinguido Jurado

A todas aquellas personas que de alguna forma contribuyeron a la realización de un noble fin.

A la Facultad de Odontología

Que gracias a sus dirigentes y su nivel educativo, al inicio de nuestra generación dejó de ser Escuela para convertirse en "Facultad".

A la Universidad Nacional Autónoma de México

Máxima casa de estudios del país, por habernos obsequiado los medios para la realización de unos estudios superiores.

HERPES SIMPLE EN LESIONES VESICULARES SUPERFICIALES DE LA MUCOSA ORAL

INDICE

CAPITULO I — Pág.

a) Introducción 1
b) Estructura de virus 3
c) Clasificación de los virus..... 19
d) Diagnóstico de laboratorio 36

CAPITULO II

a) Etiología de lesiones ocasionadas por virus 47
b) Epidemiología e inmunidad. 69

CAPITULO III

a) Clasificación de las lesiones vesiculares por virus herpes simple..... 102
b) Manifestaciones clínicas orales..... 108
c) Diagnóstico diferencial..... 113
d) Duración y curso de las lesiones vesiculares..... 126

CAPITULO IV

a) Tratamiento y fármacos utilizados 129
b) Prevención y control..... 142

CAPITULO V

a) Conclusiones 145

CAPITULO VI

a) Bibliografía 147

CAPITULO I

a) INTRODUCCION.

Tomando en cuenta la necesidad de la odontología actual, de utilizar información reciente para simplificar la labor de futuras investigaciones, realizamos una recopilación de los datos publicados hasta el presente año, (1978) sobre el virus herpes simple.

Con esto deseamos contribuir a una eficaz identificación del problema y a su más adecuado tratamiento. Nos interesó este tema por la frecuencia del padecimiento y por los difusos conocimientos sobre el mismo; ésta es la razón de querer enfatizar un correcto procedimiento a seguir para su total restablecimiento.

Hemos encontrado que existe un menor progreso científico en la terapéutica de algunos virus; uno de ellos es el Herpes Simple, que se puede presentar en su forma más benigna (Herpes Simple Nasal o Labial), o en casos más severos (la Gingivoestomatitis Herpética, el Herpes de la Conjuntiva y Córnea, el Herpes Genital, la Encefalitis Herpética), y siendo el más drástico de todos, la virémia mortal.

Por lo tanto es de vital importancia el conocimiento de la estructura, composición química y características del virus; así como la quimioterapia a seguir por los que ejercen la medicina. Cabe recordar la posibilidad de una acción viral en el

cáncer humano.

Confiamos que en un futuro no muy lejano se descubra el erradicar, controlar y prevenir la totalidad de las enfermedades virales. Y por último esperamos que ésta información sea de utilidad al odontólogo en su práctica profesional y no sea desaprovechada.

CAPITULO I

b) ESTRUCTURA DE VIRUS.

Con el fin de que podamos entender el tema que trataremos, debemos conocer primero la estructura que tienen los virus.

Los microorganismos unicelulares, se clasifican de acuerdo a su tamaño y a su complejidad en:

1) protozoarios
2) helmintos
3) hongos
4) bacterias
5) espiroquetas
6) ricketsias
7) virus

Cabe aclarar que los virus no se consideran como microorganismos pues los verdaderos microorganismos aunque pequeños y simples son células. Encontramos que siempre contienen ADN como depósito de su información genética, también tienen su propia maquinaria que produce energía y macromoléculas como ácido nucléico, carbohidratos, proteínas y lípidos, los que se van a multiplicar por un mecanismo de división binaria.

A diferencia de los virus que únicamente contienen un tipo de ácido nucléico como una sola molécula en general que puede ser AND ó ARN de doble filamento o de filamento único. Además como

los virus no tienen ribosomas, mitocondrias, y otros organelos, dependen completamente de sus huéspedes celulares con respecto, a los mecanismos de síntesis protéica, producción de energía, etc.

Muchos virus pueden en células adecuadas reproducirse a sí mismos, partiendo de su única molécula de ácido nucléico.

A continuación expondremos las propiedades de los microorganismos y de los virus, para que sea más fácilmente comprensible lo resumiremos en un cuadro sinóptico:

	Crecimiento en medios simples.	División binaria.	ADN ARN	Ribosomas.	Susceptibilidad a los antibióticos.	Susceptibilidad al interferon.
Bacteria	+	+	+	+	+	+
Microplasma	+	+	+	+	+	-
Rickettsiae	-	+	+	+	+	-
Chlamydydiae	-	+	+	+	+	+
Virus	-	-	-	-	-	+

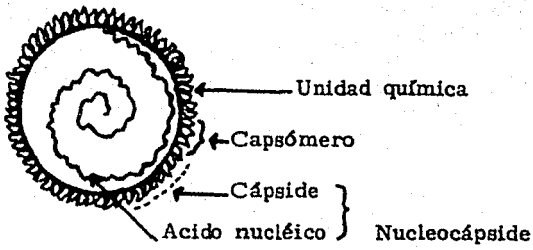
En los virus más simples la partícula viral madura, el virión consiste en una molécula única de ácido nucléico rodeada por una cubierta protéica, la cápside; está, junto con su núcleo encerrado de ácido nucléico, constituye la núcleocapside. En virus más complejos la cápside rodea un centro

protéico. El ácido nucléico viral no es simplemente un relleno dentro del virión, ya que tiene probablemente una relación específica con los polipéptidos, sea de la cápside o del centro. La cápside está compuesta de un gran número de capsómeros que están mantenidos juntos por uniones no covalentes, que son visibles por microscopía electrónica. Cada capsómero está, a su vez, constituído por una o más cadenas polipépticas. (Fig. 1)

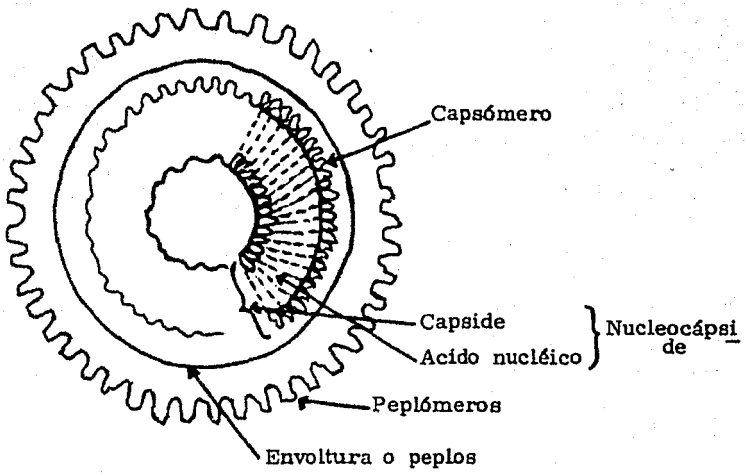
La cápsides están compuestas de unidades repetidas de uno o un pequeño número de diferentes clases de polipéptidos. Para poder formar una cubierta completa que proteja al ácido nucléico viral de las nucleasas, las moléculas de este polipéptido deben colocarse juntas en forma simétrica y únicamente se han reconocido dos clases de simetría en las cápsides: la icosaédrica y la helicoidal.

SIMETRIA ICOSAEDRICA. - El icosaedro es uno de los clásicos "sólidos platónicos" de la geometría; tiene dos vértices y veinte caras cada una es un triángulo equilátero. Tiene ejes de simetría rotatoria de 2, 3, y 5 pasando por los bordes, caras y vértices respectivamente.

A



B



Herpesvirus

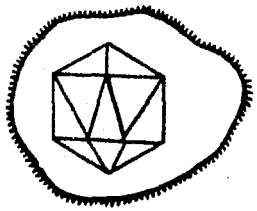


Fig. 1 A. - Secciones esquemáticas a través de viriones simples sin envoltura, con una nucleocápside icosaédrica.

B. - Virión con envoltura, con nucleocápside tubular de simetría helicoidal.

Varias clases de viriones icosaédricos - contienen una cubierta protéica adicional en el caso de los reovirus, esta cápside interna también tiene- simetría icosaédrica. En otros casos por ejemplo- los adenovirus, los toxvirus y quizá el hérpesvirus, no se ha encontrado que la proteína interna que con tiene un centro de ADN tenga una estructura simé- trica definida.

SIMETRIA HELICOIDAL (espiral).- Las nucleocápsides de ciertos ribovirus muestran un - tipo diferente de simetría: los capsómeros y la molécula del ácido nucléico están enrollados juntos en una hélice o espiral. Con todos los nucleocápsides helicoidales analizados hasta ahora, cada capsóme- ro consiste de una molécula única de polipéptido. - Los virus de plantas en forma de bastones consis-- ten únicamente de esa nucleocápside desnuda. Sin embargo, en los virus de los vertebrados, esta nucleocápside tubular esta enrollada en forma de hélice y rodeada por una envoltura de lipoproteína débil mente ajustada. Esta envoltura deriva directamente de la membrana citoplásmica celular durante la libe ración de la nucleocápside de la célula infectada por un proceso de "brote". Sin embargo, las envoltu-- ras virales no son membranas celulares sin modificar; la proteína celular en la membrana ha sido - reemplazada por subunidades proteícas virus-específicas llamadas peplómeros (peplos = envoltura).

Las envolturas no están restringidas a - los virus de simetría helicoidal; algunos virus ico- saédricos las tienen también, como los rabdovirus, en los que la envoltura está bien aplicada a la cu-- bierta en forma oval que encierra una nucleocápsi-

de tubular con simetría helicoidal.

COMPOSICION QUIMICA DE LOS VIRUS

ACIDO NUCLEICO.- Los virus contienen únicamente una sola especie de ácido nucléico, -- este puede ser ADN ó ARN.

Realmente, los ribovirus representan la situación exclusiva en la naturaleza en la que el -- ARN es el único portador de la información genética. El ARN puede ser de filamento doble o único, como lo puede ser ADN. El ADN de los papovavirus es circular y tiene una configuración muy enrollada. Todavía no se ha encontrado un ácido nu- - cléico de virus animal que sea metilado o que contengan nuevas bases del tipo encontrado en los virus bacterianos o en el ARN transportador de los mamíferos. Pero, la composición de bases de ARN de los virus de los mamíferos abarca un orden mucho más amplio que el de los mismos mamíferos (por ejemplo, el contenido de guanidina más citosina -- puede variar del 35 al 75%). Por tanto, en la je-- rarquía evolutiva, los virus comprenden un grupo - considerable más diverso que los mamíferos. Esto se apoya en la hibridación del ácido nucléico, que - muestran que los virus de los grupos separados difieren más el uno del otro.

El peso molecular del ácido nucléico viral varía en un amplio orden de 2-160 millones de daltones, correspondiendo a un orden de unos -- 10-500 cistrones. En general, los virus grandes - contienen más ácido nucléico. El ácido nucléico -- puede extraerse del virión con detergentes (tales -

como el dodecil sulfato de sodio) o con fenol. Las moléculas liberadas son muy frágiles, pero las moléculas relativamente cortas del ácido nucléico, derivadas de los virus pequeños, demuestran que son infecciosas cuando se inoculan en cultivos de tejidos (o aún en animales) en presencia de histonas, bentonina, o dimetil sulfoxido para protegerlos contra las nucleasas y, con presión osmótica alta para facilitar su entrada en las células.

Las moléculas de ácido nucléico de doble filamento pueden verse claramente y medirse en el microscópio electrónico.

D N A

Las moléculas de DNA, contienen cuatro unidades mononucleotídicas principales que son: Adenina, Guanina, Citosina, Timina.

Que se hallan unidas, constituyendo diferentes secuencias, mediante puentes. Los DNA aislados de diferentes especies de organismos varían en la relación y secuencia de estas cuatro unidades mononucleotídica; también varían en peso molecular. Además de las bases principales, halladas en todos los especímenes de DNA, se encuentran también presentes pequeñas cantidades de metilados de estas bases. Son éstas especialmente observables en el DNA encontrado en algunos virus. Las moléculas de DNA poseen un peso molecular definido, pero en muchas células son tan grandes que no se aíslan fácilmente en forma intacta. En las células procarióticas, que solo poseen un cromosoma, todo el DNA se halla esencialmente en forma de una mácro-molé

cula única, cuyo peso molecular supera el valor de 2×10^9. En las células eucarióticas, que contienen varios o muchos cromosomas, existen, por consiguiente, varias o muchas moléculas de DNA, que también poseen pesos moleculares muy elevados.

El DNA y las tres formas diferentes de RNA son polímeros lineales de las unidades mononucleotídicas sucesivas, en las que un mononucleótido está unido al siguiente puente fosfodiéster, que se establece entre el grupo 3'-hidroxilo de la porción de pentosa de un nucleótido y el grupo 5'-hidroxilo de la pentosa del siguiente. El esqueleto covalente de los ácidos nucléicos consiste, por lo tanto, en grupos alternantes de pentosas y de ácido fosfórico; las bases purínicas y pirimidínicas representan cadenas laterales unidas a las unidades de pentosas del esqueleto.

La característica más importante del DNA es que generalmente está constituído por dos delgadas cadenas poliméricas muy largas, entrelazadas entre sí en forma de una doble hélice regular. El diámetro de la hélice es de cerca de 20A° y cada cadena efectúa un giro completo cada 34A°. Cada una de estas es un polinucleótido, una agrupación polimérica de nucleótidos, en la cual el azúcar de cada uno de ellos está ligado al azúcar del nucleótido adyacente mediante un grupo fosfato. Hay diez nucleótidos por cada giro de la hélice en cada una de las cadenas.

La distancia por base nucleótida es entonces 3.4 A°. Existen cuatro nucleótidos principales, cada una de las cuales contiene un resíduo de

desoxiribosa, un grupo fosfato y una base purina o pirimidina. Hay dos pirimidinas, timina (T) y citosina (C) y dos purinas, adenina (A) y guanina (G). - El enlace de los grupos azúcar y fosfato en la cadena polinucléótida, implica siempre los mismos grupos químicos. De ahí que esta parte de la molécula denominada esqueleto, sea muy regular. En contraste, la ordenación de los resíduos de purina y pirimidina o a lo largo de la cadena es extremadamente irregular y varía de una molécula a otra. - Tanto las bases de purina como las de pirimidina - son moléculas planas, relativamente insolubles en - agua, que tienden a amontonarse sobre sí mismas - perpendicularmente a la dirección del eje helicoidal.

Las dos cadenas se hallan unidas entre - sí mediante puentes de hidrógeno entre los pares de bases. La adenina se aparea siempre con la timina y la guanina con la citosina. Solamente son posibles estos ordenamientos ya que dos purinas ocuparían demasiado espacio para constituír una hélice regular, y, en forma correspondiente, dos pirimidinas ocuparían muy poco. Lo estricto de estas reglas sobre apareamiento implica una relación complementaria entre las secuencias de las bases en - las dos cadenas entrelazadas. Si, por ejemplo, tenemos una secuencia ATGTC en una de ellas, la -- opuesta deberá presentar la secuencia TACAG. Una consecuencia esteroquímica de la formación de pares de bases A....T y G....C, es que las cadenas de polinucléótidos están orientadas en direcciones - opuestas. Por lo tanto, si se invierte la hélice - 180°, su aspecto exterior seguirá siendo el mismo. (Fig. 2)

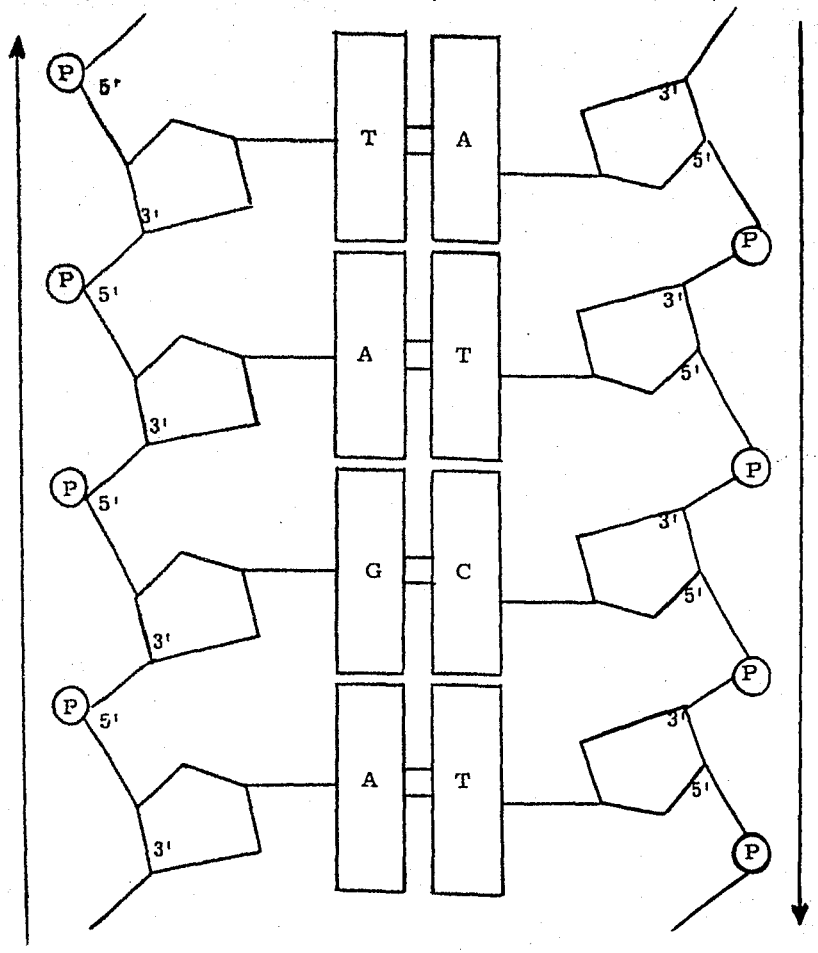


Fig. 2 Esquema de una cadena de ácido desoxirribonucléico

Una importante característica química de la estructura es la posición de los átomos de hidrógeno en las bases de purina y pirimidina. Los átomos de nitrógeno unidos a los anillos de purina y pirimidina se encuentran generalmente en forma de amino (NH_2) y tan solo muy excepcionalmente adoptan la configuración imino (NH).

Igualmente los átomos de oxígeno unidos a los átomos de C-6 de la guanina y la timina tienen normalmente la forma ceto (C = 0) y muy rara vez la configuración enol (COH). Como veremos estas ubicaciones relativamente estables son esenciales para la función biológica del DNA, pues si los átomos de hidrógeno no tuvieran una localización fija, la adenina podría aparearse a menudo con la citosina y la guanina a su vez con la timina.

RNA

Los tres tipos principales de ácido ribonucléico en las células son el RNA mensajero, el RNA ribosómico y el RNA transferidor. Cada uno de ellos posee un peso molecular característico y una determinada composición de las bases. Todos ellos están constituídos por una hebra única polirribonucleotídica. Los tres tipos principales de RNA aparecen en múltiples especies moleculares. El RNA ribosómico existe en forma de tres especies principales; del RNA transferidor se conocen hasta 60 especies, y son centenares o quizá millares las conocidas del RNA mensajero. En la mayor parte de las células hay de 5 veces a 10 más RNA que DNA.

El RNA presente, está en la estructura de todos los virus de las plantas, entre los cuales el mosaico del tabaco es el mejor conocido; se encuentra también en algunos virus bacterianos tales como el bacterófago Q de E. Coli, y en algunos virus animales como el de la poliomielitis.

RNA MENSAJERO.- Contiene solamente las cuatro bases; Adenina, Guanina, Citosina, y Uracilo, y se sintetiza en el núcleo durante el proceso de la transcripción, en el que la secuencia de bases existente en una hebra de DNA cromosómico se transcribe, enzimáticamente, en forma de una sola hebra de RNA. Las bases de la hebra de RNA son complementarias de la del DNA. Después de la transcripción el RNA pasa los ribosomas, en donde actúa como matriz o patrón para la ordenación secuencial de los aminoácidos durante el proceso de síntesis de las proteínas. Los tripletes de nucleótidos (codones) que se hallan a lo largo de la hebra de RNA, especifican la secuencia aminoácido durante el proceso de síntesis de las proteínas.

Los tripletes de nucleótidos (codones) que se hallan a lo largo de la hebra de RNA, especifican la secuencia aminoácida de modo colineal. Aunque las moléculas de RNA constituyen tan solo una fracción muy pequeña del RNA total de la célula, se encuentran en muchas especies diversas que pueden variar mucho en peso molecular y en secuencia de bases. Cada una de las diferentes proteínas sintetizadas por las células, son codificadas por un RNA específico o por un segmento de una molécula de RNA.

RNA TRANSFERIDOR. - Las moléculas de los RNAs transferidores son relativamente pequeñas y actúan como portadoras de aminoácidos específicos durante la síntesis protéica en el ribosoma. Tienen pesos moleculares comprendidos en el intervalo de 23,000 a 30,000, y coeficiente de sedimentación de alrededor de 4S. Cada uno de los 20 aminoácidos encontrados en las proteínas tiene, al menos, su correspondiente RNA, y algunos poseen múltiples RNA.

Es característico del RNA de transferencia que además de las bases principales Adenina, Guanina, Citosina, y Uracilo, contengan un número bastante grande de bases secundarias, que significa hasta un 10% del total de bases. Esas bases secundarias son, en su mayor parte, formas metiladas de las bases normales principales o de sus derivadas. Además, los RNA contienen algunos nucleótidos poco frecuentes, tales como los ácidos seudouridílico y ribotimidílico. Las moléculas del RNA de transferencia comparten otros rasgos identificadores. En un extremo de la cadena polinucleotídica todos los RNA contienen un resto de ácido guanílico, unido por su grupo 3'-hidroxilo al penúltimo resto nucleotídico. El resto de ácido guanílico terminal contiene un grupo fosfato adicional en su 5'-hidroxilo. En el otro extremo de la cadena todas las moléculas de RNA transferidoras contienen una secuencia trinucleotídica común.

Este resto aminoácido se transfiere enzimáticamente al extremo de la cadena del péptido en crecimiento, situada en la superficie del ribosoma.

RNA RIBOSOMICO. - Constituye hasta el 65% de los ribosomas. Puede extraerse con fenol - de los ribosomas de E. Coli, en forma de moléculas lineales de una sola hebra, que aparecen en tres formas características que sedientan a 23 S, 16 S, - y 5 S respectivamente. Aunque el RNA ribosómico constituye gran parte del RNA celular total, su función en el ribosoma todavía no está clara. Contiene las cuatro bases principales; Adenina, Guanina, - Citosina y Uracilo; algunas pocas bases se encuentran metiladas.

OTROS COMPONENTES DE LA ESTRUCTURA VIRAL:

Además de los ácidos nucléicos los virus tienen, en su estructura molecular; proteínas, - lípidos y carbohidratos.

a) PROTEINAS. - El constituyente principal de todos los virus es la proteína. Su papel — principal parece ser suministrar al ácido nucléico - viral una envoltura protectora. Las proteínas en la superficie del virión tienen afinidad especial por los receptores complementarios presentes en la superficie de las células susceptibles. Ellas también contienen los determinantes antigénicos contra los que el cuerpo dirige su respuesta inmunológica a la infección. La mayoría de las especies de los viriones contienen varios y diferentes polipéptidos separables por eléctroforesis en gel policrilamida; el número varía de uno a dos en el caso de algunos virus simples, a más de 20 en el caso de los poxvirus, altamente complejos. Algunos incluyen un cen

tro interno intimamente asociado con el ácido nucléi co, pero la mayoría forma una o más cortezas con céntricas de capsómeros incluyendo la cápside del virión. Cada capsómero está compuesto de una a - seis moléculas de una sola especie de polipétidos; - sin embargo los capsómeros de diferentes regiones del virión pueden estar compuestos de diferentes po lipéptidos. Otros polipéptidos forman los peplómeros que se proyectan de la envoltura de los virus que - la tienen, en los que las proteínas celulares ya no están presentes. Algunos viriones llevan número - limitado de enzimas para propósitos especializados. Un aspecto interesante de las proteínas de la cápsi- de es que están generalmente colocadas en el virión en tal forma, que los viriones son muy resistentes- a la digestión por enzimas proteolíticas.

LIPIDOS

Ciertos virus derivan una "envoltura" en el proceso de brote a través de la membrana cito- plásmica (o muy rara vez, de la membrana nuclear) de la célula infectada, siendo los lípidos de la envol tura, característicos de la especie de las células. - Los virus con envoltura son suceptibles a la destruc ción por los solventes de lípidos, tales como el — éter, cloroformo y las sales biliares. Los poxvirus contienen lípidos en el mismo virión (es decir, no - en la envoltura derivada de la célula).

CARBOHIDRATOS

Algunos virus contienen una pequeña cantidad de carbohidratos, en adición a los azúcares de la molécula del ácido nucléico. En los myxovirus y en algunos togavirus, este carbohidrato está presente como glucoproteína en los peplómeros de la envoltura viral.

c) CLASIFICACION DE LOS VIRUS.

En realidad, toda clase de organismo - puede ser parasitado por virus; animales vertebrados, animales invertebrados, plantas, hongos y bacterias. Existen inclusive algunos virus "satélites" - que son, en cierta forma, "parásitos" en otros virus aunque en tales casos, ambos agentes son parásitos de sus células huéspedes.

De ahí que los taxonomistas interesados en la clasificación viral estén considerando actualmente los esquemas de clasificación que comprendan a todos los virus. Existen poco más o menos como 500 virus animales reconocidos y debe haber muchos más, que todavía no han sido descubiertos.- Para simplificar su estudio, es necesario clasificar los en grupos que compartan ciertas propiedades comunes.

CLASIFICACION BASADA EN EL CRITERIO FISICOQUIMICO. - La clasificación de los virus continúa en sus albores, pero algunas de las nuevas técnicas sobre las cuales puede basarse su clasificación está introduciendo un grado de refinamiento - en la ciencia de la taxonomía que no existía antes.- Esto depende del hecho de que todos los carácteres fenotípicos reflejan una secuencia en los nucleótidos del material genético y, éste es generalmente en - los virus, una molécula pequeña única que puede -- ser purificada y analizada en una gran variedad de formas. La prueba final de semejanza, breve, -- para la determinación de las secuencias de los nucleótidos, es la de la hibridación del ácido nucléico que depende de la homología precisa entre las se--

cuencias cortas de los nucleótidos. Este método es muy útil para estudiar el RNA mensajero y puede usarse para estimar el grado de relación de los virus íntimamente relacionados. Parece en cierta forma, muy sencillo para ser utilizado con virus lejanamente relacionados, de ahí que los métodos imperfectos de comparación, como son los mapas de polinucleótidos, el peso molecular y la composición de las bases de ácido nucléico viral, den resultados más significativos. La importancia primaria del ácido nucléico se refleja en la división binaria principal de todos los virus, en aquellos que contienen DNA, deoxirribovirus y aquellos que contienen RNA ribovirus.

Las proteínas de las cápsides son una expresión directa de los genes virales y, la secuencia de los aminoácidos de los polipéptidos constituyentes, son una reflexión directa de las secuencias de los nucléotidos de estos genes. Las mediciones imperfectas, como los mapas de polipéptidos y aún la composición de aminoácidos también proporciona una evidencia válida de relación entre los virus. La antigenicidad depende de secuencias cortas de aminoácidos en partes críticas de la cadena polipéptida duplicada. Como los métodos serológicos son tan simples, las relaciones antigénicas forman la piedra angular de la clasificación viral en grupos de virus relacionados.

Menos directamente relacionada con la secuencia de los nucleótidos del ácido nucléico viral, pero dependiendo aún de ella, está la morfología del virión. Puesto que esto puede terminarse más fácilmente que cualquier otra propiedad viral y como la

morfología representa el resultado integrado de la - operación de muchos genes virales, la morfología - es un método muy útil de colocación de los virus - dentro de los principales grupos taxonómicos.

Estos grupos pueden considerarse como los equivalentes aproximados de las familias o gé-- neros de la clasificación botánica y zoológica, los virus individuales dentro de cada grupo pueden to-- marse como equivalentes a las especies y se basan en:

1.- Morfología del virión
   a) Forma y tamaño
   b) Presencia o ausencia de envoltura
   c) Simetría de la nucleocápside

2.- Química del ácido nucléico
   a) Tipo
   b) Configuración
   c) Peso molecular

CLASIFICACION BASADA EN EL CRITE_ RIO EPIDEMIOLOGICO.- Los virus animales pueden ser transmitidos por ingestión, por inhalación, por inyección, o por contacto. De ahí que al estudiar - la epidemiología y patogénesis de la infección viral, se hará uso frecuentemente de la siguiente termino_ logía como una forma útil en la clasificación de los virus.

a) Los virus entéricos, penetran a través del cuerpo y se multiplican, principalmente en el aparato gastrointestinal. El término comprende los enterovirus ácido y bilirresistentes, subgrupo de los picornavirus, junto con los adenovirus y los reovirus.

b) Los virus respiratorios, penetran a través del cuerpo y se multiplican principalmente en el aparato respiratorio. Con frecuencia, el término está restringido a aquellos virus que permanecen localizados en esta parte del cuerpo. Este grupo incluye los myxovirus, paramyxovirus y el subgrupo rinovirus de los picornavirus, lo mismo que los adenovirus, los reovirus y algunos enterovirus que también son capaces de crecer en el conducto intestinal.

c) Los arbovirus (virus transmitidos por artrópodos) infectan a los artrópodos que ingieren sangre de vertebrados, se multiplican en los tejidos del artrópodo y pueden ser después transmitidos por picadura, a vertebrados susceptibles. Se incluyen los virus que pertenecen por lo menos, a tres grupos taxonómicos: tagovirus, rabdovirus y algunos virus que son morfológicamente semejantes a los reovirus.

LOS GRUPOS DE LOS DEOXIRRIBOVIRUS.

a) Papovavirus. - Los papovirus son virus pequeños con envoltura, icosaédricos, que se replican en el núcleo de las células de los vertebrados. En el virión, su ácido nucléico se presenta como -

una molécula cíclica de doble filamento. Independientemente del virus del papiloma humano, el principal interés de los papovirus para los estudiantes es que el virus papiloma y el virus de simio, han sido importantes instrumentos para revelar los procesos celulares y moleculares en las neoplasias.

b) Adenovirus.- Los adenovirus son virus sin envoltura, incosaédricos, que se multiplican en el núcleo de células infectadas. Se presentan en muy diferentes especies de animales; se han reconocido 31 tipos serológicamente distintos de adenovirus humanos, todos los que comparten antígeno adenovirus de grupo con serotipos de adenovirus que infectan otras especies de animales. Los adenovirus humanos están generalmente asociados con infecciones del aparato respiratorio y ocasionalmente, del ojo. Muchos están caracterizados por una latencia prolongada. También se multiplican en el conducto intestinal y frecuentemente se recuperan en las heces, algunos de los adenovirus humanos y de otros animales producen tumores malignos, cuando se inoculan en hamsters recién nacidos y se han usado extensamente en estudios experimentales de oncogénesis.

c) Virus adeno-asociados.- Muchos lotes de adenovirus de laboratorio están contaminados con partículas muy pequeñas que han sido llamadas virus adeno-asociados. Tienen aproximadamente 20 nm. de diámetro y tienen simetría icosaédrica. Se reconocen cuatro serotipos ninguno está relacionado con cualquier adenovirus conocido, ni su DNA se hibridiza con el DNA de los adenovirus.

El virus adenoasociado es defectivo porque es - incapaz de replicarse, excepto en presencia de - unadenovirus auxiliar; entonces se replica en el - núcleo de la célula.

d) Herpesvirus.- Los herpesvirus son deoxirribovirus icosaédricos que se multiplican en el núcleo de las células infectadas. Maduran por brote a través de la membrana nuclear adquiriendo una - envoltura durante el proceso. Entre las enfermedades importantes por herpervirus en el hombre, se encuentran, el herpes simple, la varicela y - el zoster, todos ellos se caracterizan por lesiones vesiculares en la piel. El citomegalovirus,- ocasionalmente, produce una infección congénita - seria, y la mononucleosis infecciosa es causada- probablemente por el recién descubierto herpesvirus EB.* Una característica de la infección por herpesvirus es su prolongada latencia que puede asociarse a episodios de enfermedad clínica recurrente de origen endógeno.

e) Poxvirus.- Los poxvirus son virus más grandes y más complejos de los vertebrados y contienen la molécula más grande de DNA. El virión consiste de DNA en forma de ladrillo conteniendo - un centro rodeado por una serie de membranas - de origen viral. A diferencia de otros deoxirribovirus de mamíferos, los poxvirus se multiplican en el citoplasma. Los virus de diferentes - subgrupos pueden infectar al hombre; la viruela, el alastrin y el molusco contagioso son específicamente enfermedades humanas, mientras el hombre es ocasionalmente infectado con las virus de la estomatitis ulcerosa ovina y de los nódulos -

* EB (Epstein Barr)

de los ordeñadores, que normalmente afectan al ganado. Todos producen lesiones cutáneas y la viruela y el alastrin son enfermedades sistémi-- cas graves.

f) Parvovirus.- Estos pequeños virus icosaédricos, son raros entre los virus animales porque contie ne una molécula de DNA de filamento único. La historia natural de estos agentes es desconocida. Son probablemente virus de las ratas y el ratón.

LOS GRUPOS MAYORES DE LOS RIBOVIRUS.

a) Picornavirus.- Los picornavirus incluyen un nú— mero muy grande de virus de vertebrados. Son pequeños virus, sin envoltura, icosaédricos que - contienen una molécula única de ARN de filamen to único y se multiplican en el citoplasma. El - grueso está dividido en dos subgrupos mayores; - los enterovirus y los rinovirus. Los enterovirus a su vez contienen, 3 poliovirus, 33 virus ECHO y 30 virus Coxsackie, generalmente todos ellos - producen infecciones entéricas inaparentes. Sin embargo, los poliovirus pueden también causar - poliomielitis, mientras los otros enterovirus se - asocian con meningitis, exantemas, miocarditis,- miositis o infecciones benignas de las vías altas del aparato respiratorio. Los rinovirus son la - causa principal del catarro común.

b) Togavirus.- De los 260 arbovirus conocidos, cer ca de 200 están distribuidos en más de 30 gru-- pos antigénicos y los restantes continúan sin agru parse. Se dispone unicamente de datos adecua--

dos, químicos y morfológicos, para colocar en un grupo taxonómico adecuado a los virus de los dos grupos antígenos principales, A y B; todos ellos comparten una estructura común muy diferente a la de otros virus y se ha tratado de colocarlos en el nuevo grupo de los togavirus. Muchos de los arbovirus restantes resultarán indudablemente togavirus, cuando se sujete a un estudio crítico; otros han sido recientemente clasificados como rabdovirus y picornavirus y algunos se asemejan a los reovirus. Los togavirus pueden ser definidos en datos fisicoquímicos sin referirse a su capacidad para multiplicarse en artrópodos. Son ribovirus esféricos, con envoltura que contienen ARN de filamento único encerrado en un centro de simetría cúbica. Se multiplican en el citoplasma y maduran al brotar por las membranas citoplásmicas.

En la naturaleza, los togavirus generalmente producen infecciones con viremia inaparente en aves, mamíferos o reptiles, y se transmiten por vectores artrópodos, en los que también se multiplican. Cuando el hombre o sus animales domésticos son picados, la consecuencia es una infección inaparente, pero también puede resultar una enfermedad grave generalizada. Ello incluye algunas de las enfermedades virales más serias como son la fiebre hemorrágica, la fiebre amarilla y la encefalitis.

c) Myxovirus. - Los myxovirus pueden aparecer como viriones esféricos o como filamentos con una nucleocápside tubular encerrada en una envoltura que tienen cuando brotan de la membrana ci

toplásmica. La envoltura está tachonada de espinas (peplómeros) que son de dos clases la hemaglutinina del virus y la neuraminidasa. El grupo como se define ahora contiene únicamente los virus causantes de la influenza. Los virus de la influenza tipo A han sido recuperados de aves, caballos y cerdos así como del hombre; los tipos B y C son patógenos humanos específicos.

d) Paramyxovirus.- A semejanza de los myxovirus, con los que se agruparon originalmente, los paramyxovirus aparecen como virus aproximadamente esféricos con envoltura pleomorfa, o como filamentos que contienen una nucleocápside tubular. Algunos de los paramyxovirus (el parainfluenza y el virus respiratorio sicicial) causan infecciones localizadas del aparato respiratorio del hombre.- Otros producen enfermedades comunes generalizadas de la niñez (parotiditis y sarampión).

e) Caronavirus.- Estos son virus de tamaño mediano, hasta cierto punto pleomorfo, con peplómeros bastante espaciados en forma de clavas en su envoltura lipoprotéica, que encierra un centro conteniendo RNA de simetría indeterminada. El grupo incluye al virus de la bronquitis infecciosa de los pollos, el virus de la hepatitis del ratón y varios agentes que causan catarro común en el hombre.

f) Leucovirus.- Los leucovirus son ribovirus pleomorfos con envoltura que maduran al brotar por la membrana citoplásmica. Pueden dividirse en tres subgrupos: Los leucovirus aviarios, los leu_

covirus murinos y el virus del tumor mamario; otros virus que probablemente corresponden al grupo de los leucovirus han sido recuperados en bovinos y gatos. Hasta ahora tales virus no se han podido recobrar en el hombre. La mayoría de las infecciones con leucovirus permanecen latentes por períodos prolongados, pero pueden con el tiempo causar una enfermedad fatal, generalmente una neoplasia de los sistemas linfoides o hematopoyético. Algunas cepas causan tumores solidos de rápida evolución, notoriamente el virus del sarcoma de Rous en las aves y los virus de los sarcomas de Moloney y de Hervey en los roedores.

g) Rabdovirus.- Los rabdovirus son ribovirus grandes en forma oval con una envoltura, con RNA de filamento único que estan asociados con una cápside helicoidal encerrada en una cápsula a la que está muy unida una envoltura con peplómeros. El virión madura en la membrana citoplásmica.- El rabdovirus mejor estudiado es el virus de la estomatitis vesicular, un arbovirus que infecta a los caballos. Se han descubierto virus con morfología similar en peces, en insectos y aún en plantas. El principal, uno que infecta al hombre, es el de la rabia, una enfermedad fatal del sistema nervioso trasmitida al hombre por la mordedura de un animal infectado.

h) Reovirus.- Este nombre de grupo representa una sigla: Respiratory Enteric Orphan virus, y refleja el hecho de que se encuentran tanto en el aparato respiratorio como en el entérico en el hombre y de la mayoría de los animales, pero conti

núan sin asociarse a ninguna otra enfermedad. - El carácter distintivo de estos virus es que contienen RNA de doble filamento. Son virus sin envoltura, icosaédricos, con dos capas concéntricas de capsómeros, se multiplican en el citoplasma.

PROPIEDADES GENERALES DE LOS PRINCIPALES GRUPOS DE VIRUS

Tipo de ácido nucléico	No. de filamentos de ácido nucleico	Simetría de la nucleocápside	Virión con o sin envoltura	Forma del virión	Tamaño del virión	Grupo
DNA	1	Icosaédrica	Sin	esférico	18-24	Parvovirus
DNA	2	Icosaédrica	Sin	esférico	40-55	Papovavirus
DNA	2	Icosaédrica	Sin	esférico	70-80	Adenovirus
DNA	1	Icosaédrica	Con	aprox. esférico	110	Virus del herpes
DNA	2	Compleja	Sin	de tabique	230 x 300	Virus de viruela
DNA	2	Icosaédrica	Sin	esférico	54-75	Diplornavirus (reovirus)
DNA	1	Icosaédrica	Sin	esférico	18-30	Picornavirus
DNA	1	Icosaédrica	Con	esférico	35-40	Togavirus (arbovirus)
DNA	1	Icosaédrica	Con	aprox. esférico	100	Leucovirus (oncornavirus)
DNA	1	Icosaédrica	Con	aprox. esférico	80-120	Ortomixovirus (mixovirus)
RNA	1	Helicoidal	Con	plemorfo	100x300	Paramixovirus
RNA	1	Helicoidal	Con	de bala	60x225	Rabdovirus
RNA	?	Se desconoce	Con	ovalado o plemorfo	110-130	Arenavirus
RNA	?	Se desconoce	Con	Aprox. esférico	80-160	Coronavirus

PRINCIPALES VIRUS DENTRO DE LOS GRUPOS MAS IMPORTANTES

1.- Papovavirus.- DNA cíclico de dos filamentos; se duplica dentro del núcleo.
Virus del papiloma: verrugas
Virus del polioma: no es patógeno para el hombre
Virus vacuolizante del simio: leucoencefalopatía multifocal progresiva.

2.- Adenovirus.- DNA lineal de dos filamentos; se duplican dentro del núcleo.
Adenovirus: infecciones de vías respiratorias y oculares.

3.- Parvovirus.- DNA lineal de un solo filamento; se duplican dentro del núcleo.
Virus acompañantes de los adenovirus (satélites): No son patógenos para el hombre.
Virus H1 y H3: se encontraron en tumores malignos del hombre; se desconoce su significado.

4.- Virus de Herpes.- DNA lineal de un solo filamento; se duplica dentro del núcleo; adquiere una envoltura en el citoplasma, por gemación a partir del núcleo.
Herpes Simple: vesículas de fiebre, cáncer de cuello uterino.
Varicela-Zoster: varicela, zona.
Citomegalovirus: enfermedad de inclusiones citomegálicas.
Epstein Barr (EB): linfoma de Burkitt, mononucleósis infecciosa.
Virus B: mielitis ascendente.

5.- Virus de viruela.- DNA lineal de dos filamentos; se duplica en el citoplasma; la membrana obedece al código propio del virus, se forma dentro del citoplasma y no parece ser una envoltura. El virión contiene polimeraza de RNA regida por DNA, y también polimeraza de DNA regida por DNA.
Viruela: viruela negra.
Vaccinia: complicaciones posvacunales.
Molusco contagioso: nódulos cutáneos benignos.
Orf: nódulos de los ordeñadores.

6.- Picornavirus.- RNA lineal de un solo filamento; se duplica en el citoplasma.
A) Enterovirus:
Virus de la poliomielitis: poliomielitis
Virus conxsackie: meningitis aséptica, herpangina, pleurodinia, miocarditis, resfriado común.
Virus ECHO: meningitis aséptica, cuadros febriles con o sin erupción, resfriado común.
B) Rinovirus: resfriado común.

7.- Diplornavirus. (reovirus).- RNA lineal de dos filamentos; RNA en varios segmentos; se duplica en el citoplasma; el virión contiene polimeraza de RNA capaz de transcribir RNA mensajera a partir del genoma de dos filamentos.
Reovirus: pueden producir cuadros febriles menores, diarrea y transtornos de vías respiratorias superiores, pero no se estableció de manera indudable la relación entre los reovirus y los cuadros clínicos de la especie humana.

Orbivirus: fiebre por garrapatas del Colorado.

8. - Togavirus (arbovirus). - RNA lineal de un solo - filamento; se duplica en el citoplasma. Forma - una envoltura desde la membrana plasmática. - Muchos de estos virus son transmitidos por artrópodos.
Grupo A. Virus de la encefalitis oriental y occidental (virus de la encéfalitis equina): Encefalitis.
Grupo B. Virus de la encefalitis de San Luis: - encefalitis
Virus de la fiebre amarilla: fiebre amarilla
Grupo de California. Virus de la encefalitis de California: encefalitis.
No caracterizados. Virus de la Rubéola: sarampión alemán.

9. - Ortomixovirus (mixovirus). - RNA lineal de un - solo filamento; ciertas fases del ciclo de duplicación tienen lugar en el núcleo, otras en el citoplasma; la envoltura se forma por gemación a partir de la membrana plasmática. El virión - posee polimeraza de RNA regida por RNA.
Virus de la influenza: influenza

10. - Paramixovirus. - RNA lineal de un solo filamento; en algunos casos, ciertas fases del ciclo de duplicación tiene lugar en el núcleo y otras en el citoplasma; en ciertos virus, el filamento - negativo de RNA se relaciona con los poliribosomas; la envoltura se forma por gemación a partir de la membrana plasmática. El virión posee polimeraza de RNA regida por RNA.

Virus de la parainfluenza: infecciones respiratorias graves (bronquiolitis, bronquitis, neumonía) en los niños; resfriado común en el adulto.
Virus de las paperas: paperas (parotiditis epidérmica).
Virus sicitial respiratorio: infecciones respiratorias graves (bronquiolitis y neumonía) en los niños; resfriado común en el adulto.
Virus del Sarampión: sarampión.

11.- Rabdovirus.- RNA lineal de un solo filamento; probable duplicación en el citoplasma. Virión en forma de obús; la envoltura se forma por gemación a partir de la membrana plasmática.
Virus de la rabia: rabia

12.- Leucovirus (oncornavirus).- RNA lineal de un solo filamento; se duplican dentro del núcleo; la envoltura se forma por gemación a partir de la membrana plasmática. El virión posee polimeraza de DNA regida por RNA, y también polimeraza de DNA regida por DNA.
Virus de la leucemia y del sarcoma de las aves: no son patógenas para el hombre (?).
Virus de la leucemia y del sarcoma del ratón: no son patógenos para el hombre (?).
Virus de la leucemia y del sarcoma del gato: no son patógenos para el hombre(?).
Virus del tumor mamario del ratón: no es patógeno para el hombre (?).
Virus de la leucemia, del sarcoma y del carcinoma del hombre: leucemia, rabdomiosarcoma, carcinoma mamario (?).

13.- Arenavirus.- Se desconocen tanto la forma como el número de filamentos del RNA (no es helicoidal); la duplicación tiene lugar en el citoplasma; pleomorfismo; el interior de la partícula no parece poseer estructura; contiene un número variable de gránulos opacos a los electrones; la envoltura se forma por gemación, principalmente a nivel de la membrana plasmática.
Virus de la coreomeningitis linfocítica: meningitis aséptica.

14.- Coronavirus.- Se desconoce el número de filamentos del RNA; probable simetría helicoidal; duplicación en el citoplasma; en la superficie se observan proyecciones características pedinculadas (pétalos); la maduración se debe a gemación dentro de vesículas del citoplasma.
Virus respiratorios del hombre: infecciones de las vías respiratorias.

15.- Virus no clasificados.- Virus de la hepatitis : hepatitis infecciosa y hepatitis sérica.

d) DIAGNOSTICO DE LABORATORIO.

Una función evidente del laboratorio clínico consiste en ofrecer al médico un diagnóstico de certeza cuando se sospecha de un virus como agente etiológico de un padecimiento, en especial si dicho padecimiento es grave, y sus síntomas poco claros. También es importante obtener datos destinados a la identificación y predicción de epidémias. Otra función indispensable es reconocer la aparición de variantes antigénicas de los virus (por ejemplo en el caso del virus de la influenza) que puedan obligar a modificar la composición de las vacunas. Finalmente, el laboratorio clínico siempre debe tener presente la posibilidad de aislar un nuevo virus.

Para aprovechar bien el laboratorio de investigación viral, el médico debe reconocer: 1) Las condiciones de las muestras que deben recogerse; 2) los mejores métodos de recolección, conservación y transporte de estas muestras; 3) la necesidad de comunicar al laboratorista los antecedentes y las condiciones del paciente; 4) las limitaciones y posibilidades de las pruebas de laboratorio aplicadas al diagnóstico de enfermedades virales, y 5) la interpretación de los resúltados de laboratorio. A pesar de los adelantos técnicos realizados a la fecha, la mayor parte de métodos diagnósticos aplicados a virus todavía requieren mucho tiempo y dinero.

El diagnóstico de laboratorio tiene tres facetas principalmente: 1) la observación microscópica de las muestras, en busca de posibles alteraciones patológicas, o del propio virus; 2) el aislamien

to y la identificación del agente causal, y 3) la demostración de un aumento de título de los anticuerpos específicos durante la evolución del padecimiento. En cada caso, el método seguido depende de la naturaleza de la infección, de la etapa de la enfermedad y de la comparación entre el valor de la información que puede recogerse, por un lado y del tiempo que se inviertan por el otro.

A) TECNICA DE DIAGNOSTICO RAPIDO EN VIROLOGIA CLINICA.

1.- EXAMEN MICROSCOPICO ORDINARIO.- Los métodos rápidos para el estudio de las enfermedades virales no son nuevos dentro del laboratorio clínico. Por ejemplo, la búsqueda de cuerpos de Negri (cuerpos de inclusión acidófilos en el citoplasma) en cortes histológicos de tejido cerebral, se utiliza para el diagnóstico de la rabia desde su descubrimiento por Negri en 1903. En general la histopatología tiene poca aplicación en virología, pues solo permite establecer la etiología de unas cuantas enfermedades. Sin embargo, todavía se recurre a métodos histológicos ordinarios para distinguir la varicela de la viruela (cuerpos de inclusión nucleares o citoplásmicos, respectivamente en frotis del líquido de las vesículas y de raspado cutáneo). El examen citológico del sedimento urinario, en busca de los cuerpos de inclusión característico de las infecciones por citomegalovirus, también permite establecer pronto un diagnóstico de presunción de esta enfermedad.

2.- TECNICAS DE ANTICUERPOS FLUORESCENTES.- Entre los métodos más prometedores para el diagnóstico rápido y específico de las infecciones virales, se encuentra la técnica de anticuerpos fluorescentes. Actualmente se utilizan en los laboratorios de diagnóstico virales dos variantes de esta técnica. La inmunofluorescencia directa permite "teñir" las muestras que contienen antígenos virales utilizando anticuerpos específicos del virus "marcados" con un derivado de fluoresceína. Bajo un microscopio equipado de una fuente de luz ultravioleta,

los complejos antígeno anticuerpo se presentan como puntos fluorescentes brillantes que destacan sobre el fondo obscuro. El sistema de la inmunofluorescencia indirecta, o técnica de "emparedado", difiere del método directo en el sentido de que no se marca el anticuerpo antiviral. Después de que el anticuerpo específico se combinó con el antígeno viral, se aplica antiglobulina marcada con fluoresceína, y está antiglobulina se combina con la inmunoglobulina antiviral.

El método indirecto tiene el inconveniente de necesitar dos etapas, pero es mucho más sensible que la prueba directa; esta variante tiene además la ventaja de necesitar un solo reactivo marcado, que puede aprovecharse contra todos los sueros antivirales específicos, siempre y cuando se hayan preparado en el mismo animal.

Los métodos a base de anticuerpos fluorescentes también se aprovecharon exitosamente para el diagnóstico rápido de la influenza y de las infecciones por virus sincitial respiratorio. Merece mención especial la aplicación de estos métodos al diagnóstico de las infecciones herpéticas del ojo y de la encefalitis por virus herpes, pues existen reportes en el sentido de que la terapéutica con 5-yodo-2'-desoxiuridina es eficaz en estos casos si se inicia pronto después de la aparición de los síntomas. Entre otras aplicaciones de la inmunofluorescencia para los diagnósticos rápidos, deben mencionarse los posibles casos de viruela, así como los casos de rubéola en pacientes que han estado en contacto con una mujer embarazada no inmune. El empleo de técnicas de anticuerpos fluorescentes pa-

rece brindar uno de los mejores métodos de lucha - contra estas "urgencias de diagnóstico virales".

3. - MICROSCOPIO ELECTRONICO. - Aunque la mayor parte de los virus que infectan al hombre han - sido observados con el microscopio electrónico, no existen muchas aplicaciones para esta técnica en el diagnóstico rápido de las infecciones por virus. Por ahora, el microscopio electrónico permite sobre -- todo establecer a que grupo morfológico corresponde un virus problema. La principal ventaja de esta técnica es que la preparación y tinción negativa de- las muestras no requieren más de cinco minutos, - y en muchos casos, bastan unos cuantos minutos de observación de la muestra teñida para reconocer la presencia de un virus tipo viruela. Desde que existe la posibilidad de marcar anticuerpos específicos con ferritina se dispone de un diagnóstico específico rápido de muchas infecciones virales bajo el microscopio electrónico. Pero por el momento la poca especifidad de estos métodos, así como los re-- quisitos de entrenamiento especial y equipo costoso limitan su utilización.

4. - OTRAS PRUEBAS PARA LA IDENTIFICACION - DE ANTIGENOS VIRALES. - La precipitación en gel de agar y las pruebas de fijación del complemento - son aplicables a los antígenos virales que aparecen rápidamente en la sangre y en las lesiones superficiales de la viruela. Habitualmente, se forman bandas de precipitación visibles en 24 a 48 horas.

Tal vez ciertos métodos muy sensibles - utilizados en química clínica como el radioinmunoensayo, permitan algún día identificar pequeñísimas -

cantidades de antígeno viral en las primeras etapas del padecimiento. Aunque estos análisis resultan muy caros, ahorrarían gran parte del largo trabajo que suponen el aislamiento y la identificación de los virus, y que en la actualidad puede en ocasiones requerir varias semanas.

B) AISLAMIENTO E IDENTIFICACION DE LOS VIRUS.

1.- RECOLECCION DE LA MUESTRA.- De todos los estudios que efectúan en un laboratorio de virología, los más difíciles y caros son el aislamiento y la identificación de los virus. Por lo tanto debe intentarse por todos los medios enviar muestras en las cuales sea muy probable encontrar el posible virus causal.

El tipo de material que debe recogerse depende de la naturaleza de la enfermedad. Por ejemplo, en las enfermedades de vías respiratorias superiores, se utilizan lavados de garganta o frotis nasofaringe; en las infecciones pulmonares, conviene recoger líquidos expectorados o de infusión; frente a una parálisis, se enviarán líquido cefalorraquídeo y materias fecales; en caso de encefalitis, se recogen sangre y lavados de garganta; si existen lesiones de piel, conviene estudiar costras y el contenido de las vesículas o pústulas. Estos consejos se aplican fundamentalmente a los casos en los cuales el cuadro clínico o la epidemiología son compatibles con un determinado agente causal. Es más difícil decidir que muestras deben recogerse en caso de enfermedades generalizadas que no presentan

ningún síntoma típico o característico. Por regla general, durante la fase aguda de una enfermedad, suele haber virus en lavados de garganta, materias fecales o en leucocitos de sangre periférica.

Puesto que las muestras se envían al laboratorio con fines de aislamiento de virus habrán de sembrarse cultivos de tejidos o inocularse a animales de experimentación, deben recogerse en condiciones asépticas, evitando la contaminación con materias extrañas. Evidentemente, para proteger al personal de laboratorio, también deben evitarse la contaminación del exterior del recipiente. Es preciso obtener cuanto antes la muestra adecuada, pues en general sólo hay virus en los tejidos o líquidos tisulares durante algunos días antes y después del inicio de los síntomas.

2.- ALMACENAMIENTO Y ENVIO DE LAS MUESTRAS.- Muchos virus son termolábiles; por lo tanto es de mayor importancia enviar pronto las muestras al laboratorio. En condiciones ideales, las muestras, con las indicaciones del caso, deberían enviarse al laboratorio en cuanto se recogiesen. Si resulta inevitable un retraso de algunas horas, se recomienda la refrigeración a 4°C. Cuando deba recurrirse al correo, la mayor parte de muestras deben congelarse cuanto antes y enviarse en recipientes aislados, con hielo seco. Existen algunas excepciones de esta regla general; algunos virus, por ejemplo el virus sincitial respiratorio se inactivan en caso de congelación y descongelación. Por lo tanto las muestras procedentes de niños que sufren infecciones respiratorias graves no deben congelar-

se, pues es probable que el agente etiológico pertenezca al grupo de los paramixovirus. Algunos médicos no disponen con facilidad de un congelador o de hielo seco; en estas difíciles condiciones, habrá que enviar por correo las muestras al laboratorio más cercano, procurando que lleguen antes de 24 a 48 horas.

3.- MANEJO DE LAS MUESTRAS EN EL LABORATORIO.- Dentro del laboratorio, la muestra debe inocularse a los animales del caso, o sembrarse en cultivos de células huésped sensibles. La elección del sistema celular más apropiado depende en gran parte de la información clínica suministrada por el médico. Los sistemas más utilizados son los cultivos de tejidos, el embrión de pollo y el ratón recién nacido.

Los líquidos corporales, incluyendo el cefalorraquídeo, el líquido de vesículas y el suero, pueden inocularse directamente al sistema de cultivo que se haya elegido. Otras muestras como los lavados de garganta, las materias fecales y otros materiales contaminados con bacterias, se centrifugan y se tratan con antibióticos antes de inocularse a las células huésped apropiadas. Las muestras de tejido se homogeneizan en una solución salina equilibrada, se centrifugan, y el sobrenadante constituye el material problema.

Cuando el material que se estudia contiene un virus, hay varias maneras de identificar los signos de infección en el animal o en el cultivo de tejido. Generalmente si encontramos la existencia

de un virus en el cultivo, de células se traduce -- por la aparición de hemaglutininas virales, citólisis, agregación celular, o formación de sincitia.

Las alteraciones que se producen en un- sistema de prueba, junto con el estado clínico del - paciente, permiten al virólogo clasificar el material problema cuando menos en uno de los principales - grupos, lo cual brinda al médico un diagnóstico de presunción, generalmente de dos a siete días des-- pués de iniciado el estudio. La identificación defi - nitiva del virus que aisló requiere pruebas serológi_ cas específicas, con antisueros preparados contra - virus conocidos; se utilizan con más frecuencia la - fijación del complemento, la inhibición de la hema - glutinación, la neutralización viral, la aplicación de anticuerpos fluorescentes y algunas veces la aglutinación precipitación o floculación.

4.- SIGNIFICADO DEL AISLAMIENTO DE UN DE-- TERMINADO VIRUS.- Antes de poder afirmar que - el virus aislado es la causa de la enfermedad que - sufre el paciente, deben tomarse en cuenta diversos factores. El paciente puede albergar un agente al - cual se atribuya erróneamente la enfermedad pre- - sente, que de hecho se deba a algún otro factor - - microbiano. Además la inoculación de muestras es_ téríles puede alterar el equilibrio alcanzado entre - un virus latente y los mecanismos de defensa del - animal, activando el virus, el cual se considera - erróneamente como el agente causal de la enfermedad. Finalmente es posible, también que se acti - ven virus latentes en los tejidos animales que se - utilizan para la preparación de cultivos primarios -

de células, cuando los tejidos se tratan con tripsina para el cultivo in vitro.

Para poder afirmar el papel etiológico del virus que se aisló, los síntomas clínicos del paciente deben ser compatibles con el agente encontrado y el paciente debe presentar un aumento del título de anticuerpos contra dichos virus durante la evolución del padecimiento. Por lo tanto, las muestras que se envíen al laboratorio con la solicitud de aislamiento de virus deben ir acompañadas de una muestra de suero de fase aguda, y seguidas de una muestra de suero de fase de convalecencia, para que puedan realizarse pruebas serológicas que indiquen si el virus es o no la causa de la enfermedad en cuestión. Además si no se encuentra ningún virus, pueden emplearse las muestras de suero para establecer un diagnóstico posterior.

C) DIAGNOSTICO SEROLOGICO CON SUEROS DE PACIENTES

Los métodos serológicos que se usan para identificar los virus aislados en el laboratorio también pueden aplicarse "al revés", o sea, es posible buscar en el suero del paciente anticuerpos contra virus o antígenos virales conocidos de antemano. Las pruebas serológicas que se realizan con sueros apareados de pacientes son las de mayor aplicación, y tienen varias ventajas sobre los métodos de aislamiento de virus: son más baratas, más exactas, más rápidas y sobre todo pueden brindar una información útil a pesar de que no logre aislarse ningún virus. El método serológico para

el diagnóstico de las enfermedades virales requiere un aumento importante (cuando menos cuatro veces) del título de anticuerpos específicos en el suero del paciente durante la infección. La primera muestra de fase aguda se recoge cuanto antes durante la enfermedad. La fase de convalecencia se recoge de una a tres semanas más tarde. Las pruebas a base de anticuerpos que se aplican a manera sistemática a los sueros problema son la fijación de complemento, inhibición de la hemaglutinación.

CAPITULO II

a) ETIOLOGIA DE LESIONES OCASIONADAS POR VIRUS

Cuando un individuo sensible se infecta con un virus y se alcanza un determinado umbral de duplicación víral, suele aparecer enfermedad clíni-- ca. En algunos casos, el virus puede dar lugar a alteraciones patológicas sin que se pueda notar multiplicación viral alguna. La suma de los diversos fenómenos de origen viral capaz de producir los -- síntomas propios de cierta etapa de la enfermedad depende de los cambios bioquímicos, inmunológicos, fisiológicos y citológicos ocasionados por el virus infectante. Este poder patógeno del virus, a nivel del huésped pluricelular, obedece a distintos factores:

1) sensibilidad de las células;
2) existencia de células sensibles a este virus;
3) efectos de productos tóxicos debidos a la interacción virus célula;
4) respuestas fisiológicas e inmunológi-- cas del huésped.

Las infecciones virales pueden agruparse en dos categorías principales: las ocultas (subclínicas o latentes) y las manifiesta (agudas o crónicas). Una infección oculta es aquella que no se acompaña de signos clínicos de enfermedad. Este término se utiliza en contraste con la infección mafiesta; donde existen signos clínicos claros de la --

enfermedad (destrucción celular en la poliomielitis, o proliferación de las células en las verrugas humanas por virus). A su vez, las infecciones manifiestas pueden ser agudas o crónicas. Una infección aguda suele durar relativamente poco (algunos días o semanas), y en general termina con la desaparición del virus de los tejidos y órganos del huésped (en el caso de la influenza). En cambio, una infección viral crónica se caracteriza por una evolución lenta, que dura meses o años (caso de la hepatitis infecciosa).

Se llama infección latente a una variedad de infección oculta en la cual no es posible identificar la producción de virus infectante y parece existir un equilibrio ente el virus y el huésped. Pero si este equilibrio se altera apareciendo multiplicación del virus infectante se manifiesta de inmediato el cuadro clínico.

En el hombre suelen presentarse dos esquemas generales de infecciones latentes. Ejemplo del primero podría ser el virus tipo I del herpes simple, el segundo caso el ejemplo sería el virus de la varicela. En ambos casos, existe un período de latencia durante el cual se encuentran infectados los ganglios raquídeos. El virus tipo I del herpes simple siempre invade el organismo en fase temprana de la vida, y da orígen a una infección latente del ganglio del trigémino; en condiciones de tensión física, fisiológica o ambiental, el estado latente se transforma en infecciones clínicas recurrentes (fuegos). En el caso del virus de la varicela, el primer contacto con el virus ocasiona la varicela. Una vez curado el niño, se produce

contra esta forma de enfermedad una inmunidad que dura toda la vida pero el virus persiste en forma - latente en las células de los ganglios de las raíces posteriores, y puede reactivarse en caso de traumatismos, tensión o tumores malignos. La reactivación del virus de la varicela en estado latente ocasiona una enfermedad distinta que recibe el nombre de zona (herpes zozter). El intervalo entre las dos manifestaciones patológicas puede ser de algunos -- meses, o de hasta 40 años o más.

a) Puerta de entrada, diseminación, excreción y - transmisión de los virus:

Puesto que los virus deben penetrar a - las células antes de poder causar una enfermedad, - es importante saber como; entran, se diseminan, se excretan y se trasmiten a otros huéspedes. En condiciones naturales, la infección de un huésped sensible suele iniciarse con pocas partículas virales. Al inicio de la infección el número de focos primarios de células infectadas es bajo en comparación con — el número de células que en última instancia terminarán infectándose durante las etapas ulteriores del padecimiento.

Los virus invaden el huésped por diversas vías:

1) las mucosas (vías respiratorias, tubo digestivo, conjuntivas);
2) la piel;
3) los órganos genitales, o
4) la placenta.

La entrada al organismo de un virus en particular obedece a varios factores, como la procedencia del virus infectante (contacto directo aireo aerosoles, agua, fomites, insectos), la distribución de las células sensibles en el huésped, la estabilidad del virus en diversas condiciones (tegumentos - superficiales, secreciones corporales, PH, temperatura, humedad), y finalmente la edad, el estado fisiológico y las condiciones inmunológicas del huesped.

VIAS DE ACCESO DE LOS VIRUS AL ORGANISMO HUMANO

Vía	Virus
Mucosas	
Vías respiratorias	Rinovirus
	Adenovirus
	Virus del herpes
	Ortomixovirus
	Paramixovirus
	Coronavirus
	Reovirus (Diplornavirus)
	Enterovirus 1
	Virus de la viruela
	Virus de la rubéola
	Virus de las paperas
	Virus de la rabia 1

Vía	Virus
Tubo digestivo	Enterovirus
	Reovirus (Diplornavirus)
	Virus de la hepatitis infecciosa 1
	Virus de la hepatitis sérica
	Adenovirus
Conjuntivas	Rinovirus
	Virus del herpes
	Adenovirus
Piel: a consecuencia de:	
Abrasión	Virus del papiloma humano
	Molusco contagioso
	Orf
Picadura de atrópodo	Togavirus (arbovirus)
Mordedura de animal	Rabia, virus B (herpes del simio)
Agujas hipodérmicas	Virus de la hepatitis sérica 1
	Virus de la hepatitis infecciosa
Vías genitales	Condiloma acuminado (paliloma humano)
	Virus tipo 2 del herpes simple
Placenta	Rubéola 1
	Citomegalovirus 1

(1) La vía de acceso más frecuente es otra.

1.- Mucosas.

a) Vías respiratorias.- Las vías respiratorias y el tubo digestivo son las principales vías de entrada de la mayor parte de virus que infectan al hombre. La entrada de los virus a las vías respiratorias se debe a aerosoles o gotitas procedentes de la nasofaringe de individuos afectados. Se trata de una importante vía de acceso para muchos virus respiratorios comunes del hombre, como los virus antes mencionados. Hay pruebas en el sentido de que el virus de la rabia también puede infectar al hombre por esta vía. Un buen modelo, en el caso de los virus respiratorios, es la patogenia de las infecciones por ortomixovirus (virus A de la influenza). Este virus penetra al organismo bajo forma de agregados húmedos o anhidros (gotitas) y se sitúa en las vías respiratorias. Luego, el virus se fija al receptor de ácido n—acetilneuramínico sobre la superficie de las células epiteliales de vías respiratorias, tanto superiores como inferiores (éstas últimas en grado variable). Una vez que penetró el núcleo viral (nucleocápside), se produce nuevo virus infectante, que pasa de una célula a otra mediante las capas líquidas intercelulares y superficiales. La multiplicación del virus, y su diseminación ulterior a otras células de las vías respiratorias, se combate mediante: 1) IgA secretora específica; 2) producción por las células infectadas de interferón (componente antiviral natural), y 3) secreción de moco, que contiene una glucoproteína natural capaz de reducir el poder infectante del virus A de la influenza situado fuera de las células. Las consecuencias de la multiplicación viral, que se limita casi siempre a las vías respiratorias son la necrosis ce

lular y la descamación del epitelio alveolar, bron-- quiolar y traqueal. La enfermedad pasa fácilmente a otros individuos, pues el flügge emitido al hablar, estornudar y comer llevan gran cantidad de virus. - Puesto que el período de incubación de la influenza es breve (2 a 3 días), pueden producirse grandes - epidemias en unas cuantas semanas. Algunos virus (paperas) penetran en las vías respiratorias median te gotitas, producen una infección primaria de las - células epiteliales y luego pasan a otros órganos - por vías sanguíneas.

b) Tubo digestivo. - El principal grupo - de virus que infectan al hombre por el tubo digesti vo son los enterovirus. En vista de que los virus provistos de envoltura, como el del herpes simple, son inactivados por medio del ácido del estómago, - los únicos virus que pueden infectar con éxito el - tubo digestivo son aquellos que carecen de envoltu— ra (virus de la poliomielitis, adenovirus, reovirus, y virus de la hepatitis).

La infección viral se produce a través - de fomites o por el consumo de alimentos o bebidas en el caso del virus de la poliomielitis, la multipli cación inicial tiene lugar en la faringe y los tejidos linfoides (amígdalas y placas de peyer), y luego en las células epiteliales que revisten el intestino delga do. La invasión por el virus de los ganglios linfá- ticos regionales desemboca en viremia, con disemi nación del virus por todo el organismo. En la fase virémica de la enfermedad, la infección puede pa-- sar a las neuronas del asta anterior de la médula - espinal y de la corteza motora cerebral. La apari- ción de lesión nerviosa con parálisis, depende de -

diversos factores, como la edad, el posible embarazo, los traumatismos, y las inoculaciones. El virus se excreta con las heces.

c) Conjuntivas.- Las conjuntivas pueden ser puerta de entrada de diversos virus que causan infecciones de vías respiratorias altas, incluyendo los rinovirus (resfriado común, virus del herpes y algunos adenovirus). La fuente de infección puede ser una secreción nasofaríngea (rinovirus), infecciones latentes del ganglio del trigémino (virus del herpes), el agua de las albercas o el polvo (adenovirus). Además, la conjuntiva es un buen indicador de algunas enfermedades virales infecciosas generales, como el sarampión, y algunas infecciones por enterovirus. El virus tipo I del herpes simple ocasiona queratoconjuntivitis, que representa una grave infección ocular que puede incluso desenbocar en ceguera. La lesión fundamental es una "úlcera dendrítica", o sea una úlcera vegetante ramificada de la córnea. Cuando el virus invade capas más profundas de la córnea, ocasiona una grave necrosis. Son comunes en algunos pacientes las infecciones recurrentes de la córnea, por reactivación de un virus del herpes simple latente en el ganglio del trigémino.

2.- Piel.- La piel sana es una buena barrera contra las infecciones virales. Los virus que entran por la piel pueden hacerlo a consecuencia de: 1) abrasiones (por ejemplo, molusco contagioso, ORF o ectima contagioso, virus del papiloma del hombre); 2) picaduras de antrópodos infectados (por ejemplo togavirus); 3) mordedura o lamedura de animales sobre una zona infectada o lesionada (ra-

bia), o 4) agujas hipodérmicas (virus de la hepatitis). La mayor parte de las enfermedades virales que afectan la piel (sarampión, rubéola, varicela, viruela) son producidas por virus que penetraron por las vías respiratorias y se diseminaron luego por macrófagos, linfocitos u otros leucocitos. El virus de la rabia se disemina en el hombre a través de las neuronas de los ganglios raquídeos correspondientes a la zona inoculada. Las únicas infecciones virales localizadas de la piel en el hombre son el papiloma y las lesiones inflamatorias proliferativas ocasionadas por el virus de tipo viruela (vaccinia, molusco contagioso y orf). En general, las erupciones características de las enfermedades exantematosas de la infancia (varicela, sarampión y rubéola) se considera de origen alérgico a consecuencia de la reacción entre un anticuerpo "de tipo IgE" presentes sobre las células cebadas, y los antígenos virales en la piel, o en el endotelio capilar. Dichos antígenos virales provienen de virus que se fijaron a células de las paredes vasculares y ocasionaron un foco de infección. Respecto a la excreción y trasmisión de los virus que ocasionan las infecciones cutáneas debe destacarse que los virus de tipo viruela son tan resistentes a la desecación que conservan su poder infectante por mucho tiempo en las costras, los productos de exfoliación de la epidermis, incluso la ropa o las sábanas de los enfermos. El virus de la varicela también se trasmite a partir de material procedente de las lesiones, en tanto que el virus del sarampión se excreta y trasmite por secreciones de garganta, nariz o conjuntivas.

3.- Organos genitales.- Dos virus del -

hombre a saber, un virus de papiloma que produce verrugas genitales (condiloma acuminado) y el virus de tipo 2 del herpes simple se transmiten por contacto sexual. El virus del condiloma acuminado produce una gran proliferación de células epidérmicas, con hiperqueratosis pronunciada. Este virus se encuentra sobre todo en las regiones de la verruga que poseen queratina.

En los núcleos celulares y algunas veces en el citoplasma, pueden encontrarse inclusiones acidófilas. Es la única variedad de verruga del hombre que llega a transformarse en tumor maligno. El tipo 2 de virus del herpes simple invade el organismo al principio de la edad adulta, y suele persistir toda la vida. Aunque no sea frecuente, el lactante puede adquirir en el momento de nacer, a partir de virus existente en la vagina materna, una infección grave y a veces mortal. La piel del niño se cubre de vesículas que se rompen originando úlceras. Cabe encontrar diseminación general del virus, que desemboca en hepatitis, meningitis, encefalitis o meningoencefalitis.

4. - Placenta. - Cuando el virus entra por la placenta, se está en presencia de una infección por una vía muy especial. El virus de la rubéola puede atravesar la placenta, ejerciendo sus efectos teratógenos (causa de desarrollo anormal) de manera especial sobre el cristalino, corazón y cerebro del feto. Los citomegalovirus también atraviesan la placenta, e infectan el feto, en cuyo caso la regla es la muerte in utero, o el nacimiento de un niño con transtornos neurológicos permanentes atribuibles a microcefalia y microgiria (disminución de --

las circunvoluciones cerebrales). A veces es posible aislar el virus de la orina de la madre. El hecho de que los niños siguientes no presentan infección por citomegalovirus indica que la infección activa de la madre solo dura unos cuantos meses. El feto también puede estar infectado por otro virus, que den lugar a un aborto. Por ejemplo, en caso de infección materna al final del embarazo, el niño puede sufrir una enfermedad viral aguda por virus tipo 2 del herpes simple. Lo mismo puede ocurrir con el virus de la varicela o de la poliomielitis. Algunos piensan que los leucovirus también pueden ser transmitidos in utero. Se recogieron datos en el sentido de que este tipo de transmisión también ocurría con virus productores de leucemia en los animales.

b) Factores que modifican el período de incubación:

El período de incubación de las infecciones virales es el intervalo que separa la infección de la aparición de los primeros síntomas. Puede ser corto (de 1 a 3 días) en aquellas enfermedades cuya sintomatología obedece a desarrollo del virus en la vía de acceso como ocurre en las infecciones de vías respiratorias. En cambio, las infecciones generalizadas (varicela, sarampión, rubéola, paperas) van precedidas de un período de incubación prolongado (de 5 días a un mes). En las enfermedades mencionadas el virus penetran al organismo por las vías respiratorias, para diseminarse de modo progresivo en el huésped, hasta ocasionar las lesiones del órgano blanco. La duración del período de incubación también puede ser modificada por otros factores; por ejemplo, la inoculación intravenosa di

recta de togavirus por un atrópodo portador significa un período de incubación breve (de 1 a 4 días).- En cambio, el período de incubación prolongado que se observa en las infecciones por virus del papiloma del hombre (verruga), se debe al desarrollo - sumamente lento de dicho virus un importante fenómeno, todavía mal conocido es el larguísimo período de incubación del grupo de agentes que ocasionan las llamadas virosis neurológicas, en cuyo caso la- interacción inicial entre virus y célula no es citócida en un principio pudiendo pasar varios meses o - incluso años entre la infección y la aparición de los primeros síntomas.

c) Esquema de patogenia:

Una característica de las enfermedades - por virus es que estos infectan ciertos órganos del cuerpo, pero no otros (o sea, presentan cierto tropismo), pudiendo seguir esquemas patógenos preestablecidos. La poliomielitis es un buen ejemplo de - un esquema patogénico de enfermedad viral. En - esta enfermedad, el virus invade el organismo desde el tubo digestivo y se multiplica en la mucosa - de la orofaringe, las placas de Peyer o los ganglios linfáticos correspondientes. Luego, el virus empieza a aparecer en la garganta y las heces y pasa - por la sangre a otros tejidos sensibles (ganglios linfáticos lejanos y sistema nervioso central) si la multiplicación viral es muy pronunciada dentro del sistema nervioso central, la enfermedad puede ser mortal, o pueden quedar destruídas las motoneuronas, - lo que significa parálisis. Es posible limitar la lesión del sistema nervioso mediante anticuerpos neutralizantes del virus de la poliomielitis, producidos

por vacunación o por infección previa.

d) Conceptos acerca de patogenia viral:

Las interacciones del virus con el huésped pueden ocasionar dos variedades de patogenia: - 1) lesión o destrucción de las células, y 2) trans-- formación neoplásica. Al estudiar los mecanismos de la patogenia de las enfermedades por virus, es - preciso tener en cuenta tanto aquellos fenómenos - ligados con el virus como las respuestas del huésped frente al complejo formado por el virus y las - células del huésped.

1.- Patogenia ligada con el virus.

a) Lesión o destrucción celular.- la mayor parte de las enfermedades virales del hombre - son de naturaleza aguda, más que crónica. La le-- sión o destrucción de las células durante la enfermedad aguda puede obedecer a diversos mecanismos: - 1) un efecto tóxico general, producido directamente por los viriones (por ejemplo, la proteína "pentón"- de los adenovirus) o por sustancias tóxicas que liberan las células infectadas, cuya sustancias podrían- explicar también diversos síntomas como fiebre, - cefalea y malestar, propias de muchas enfermeda-- des por virus; 2) síntesis de uno o varias proteínas, cuyo código corresponde al virus, que bloquean específicamente las biosíntesis celulares; 3) inducción de aberraciones cromosómicas en las células huésped lo cual inhibe las mitosis celulares, ó 4) pro-- ducción de cuerpos de inclusión virales (o sea, masas intracelulares de nueva sustancia viral) que pueden alterar la estructura y función de las células -

huésped, hasta causar su muerte.

En algunas enfermedades exantemáticas producidas por virus de varicela, rubéola, viruela y algunos togavirus, se presenta una variedad grave de enfermedad viral, con erupciones hemorrágicas y coagulación intravascular diseminada. Los órganos atacados con más frecuencia son el riñón, cerebro, hipófisis, pulmones, hígado, suprarrenales y mucosa intestinal. La generalización del exantema viral suele significar transtornos de la respuesta inmunitaria, o depresión del sistema retículo endotelial por irradiación, fármacos o esteroides corticosuprarrenales.

Después de una viremia, se infectan las células endoteliales de los vasos sanguíneos en las vísceras. Cuando hay lesión de éstas células endoteliales infectadas, se aglutinan plaquetas y aparecen trombos en los focos de lesión. Los mecanismos de la patogenia pueden comprender: 1) aglutinación directa de las plaquetas por el virus; 2) lesión celular que puede facilitar la aglutinación de plaquetas y la formación de trombos ó 3) duplicación del virus en las células endoteliales, formándose complejos antígeno-anticuerpo capaces de iniciar la coagulación intravascular. La morbilidad y la mortalidad que se observan en las enfermedades exantematosas graves disminuyen merced a los tratamientos anticoagulantes (por ejemplo heparina).

b) Transformación neoplásica.- La interacción entre los virus dotados de capacidad oncógena (producción de cáncer) y las células huésped puede tener como resultado la multiplicación del virus,

con o sin transformación de las células. Por ejemplo, se sabe que los animales infectados con leucovirus, casi todos los órganos producen nuevos virus infectantes. Pero la frecuencia de transformación neoplásica es baja, en comparación con el número total de células infectadas aunque las célula cancerosas pueden producir virus infectantes, no se requiere multiplicación del virus para que ocurra la transformación neoplásica. Sin embargo, se requiere la presencia de la información genética perteneciente al virus. La transformación neoplásica; que se traduce por alteraciones de la membrana plasmática, cambios de morfología y orientación de la célula, aparición de antígenos específicos del tumor y aceleración del desarrollo in vivo, se basa en la integración y expresión del genoma viral. La transformación noeplásica de células precursoras de anticuerpos por efecto de los leucovirus puede disminuir el número total de células productoras de anticuerpos, así como la cantidad de anticuerpos producidos por cada célula y modificar la variedad de inmunoglobulinas que se producen. Tal vez la depresión inmunitaria característica de la leucemia sea una combinación de estos diversos efectos.

2. - Patogenia ligada con el huésped.

a) Reacciones inflamatorias. - durante la evolución de una enfermedad viral, se alteran las células infectadas, lo cual ocasiona una respuesta inflamatoria que suele acompañarse de liberación del virus o difusión de algunos productos secundarios por las células lesionadas o destruídas. La naturaleza de la respuesta inflamatoria puede confe-

rir una característica clínica especial a las lesiones que produce un determinado virus (por ejemplo, lesiones localizadas en el caso del herpes simple, lesiones máculopapulosas en el caso del sarampión). En el hombre, la infección de las neuronas por el virus de la poliomielitis ocasiona una respuesta característica por una gran infiltración perivascular de células inflamatorias que puede desembocar en la acumulación de macrófagos y muerte de la célula huésped. A diferencia de las enfermedades bacterianas agudas, las células inflamatorias en el caso de las infecciones virales son fundamentalmente mononucleadas; se trata pues de macrófagos, plasmacitos y linfocitos. En ocasiones se observa una infiltración transitoria del foco infectado por polimorfonucleares. La fase aguda de las infecciones virales suele acompañarse de leucopenia; la cifra de leucocitos a veces baja hasta 3000 por mm3.

b) Inmunopatología humoral y debida a células. - en algunas enfermedades virales, los mecanismos inmunitarios del huésped son la base de la patogenia. Entre otras observaciones, cabe destacar el hecho de que los anticuerpos séricos maternos (IgG) que recibe pasivamente el recién nacido, además de no protegerlo contra las variedades más graves de bronquiolitis obstructiva en el caso de infecciones por virus sincitial respiratorio, podría incluso ser la causa de la enfermedad. Los niños mayores de 2 años parecen presentar una variedad menos grave del padecimiento, precisamente por carecer de anticuerpos IgG específicos maternos, que sin lugar a dudas son la causa de la lesión de los recién nacidos. Dicha lesión consiste en lisis celular con intervención del complemento, al reaccionar

la IgG materna con los antígenos virales sobre la superficie de las células infectadas, o con antígenos solubles extracelulares formándose complejos inmunes citofílicos.

En el caso de otros virus respiratorios, no se observa la enfermedad propia del virus sincitial, pues la frecuencia de estas infecciones durante el primer año de vida, cuando todavía hay IgG materna específica en el suero del niño, es bastante baja. La patogenia de ciertas enfermedades virales puede estar directamente ligada con las alteraciones inmunológicas inducidas por el virus infectante. Por ejemplo, se sabe que los virus pueden afectar profundamente la inmunidad humoral (virus de la rubéola y leucovirus), la inmunidad celular (virus del sarampión, influenza, varicela, poliomielitis, hepatitis y virus Epstein-Barr) y la fagocitosis ejercida por el sistema retículo endotelial (virus de las paperas, de la influenza y Coxsackie). Existen varias hipótesis para explicar la inmunodepresión ejercida por los virus: 1) alteración de la captación de antígenos; 2) disminución de la síntesis de anticuerpos; 3) destrucción de células productoras de anticuerpos y de precursores, y 4) competición entre el virus infectante y los antígenos inmunizantes frente a células productoras de anticuerpos todavía no especializadas. Los linfocitos obtenidos de individuos infectados con virus de la hepatitis infecciosa muestran una menor capacidad de transformación blástica mientras que los neutrófilos infectados con virus de las paperas, de la influenza o Coxsackie, son menos eficaces respecto a la fagocitosis de bacterias.

Los daños tisulares producidos por los virus pueden facilitar la producción de inmunoglobulinas específicas del tejido, en particular en el caso de virus provistos de envolturas que sintetizan su capa externa a partir de membranas celulares. De esta manera, los nuevos viriones de las células lesionadas poseen antígenos celulares que pueden estimular la producción de inmunoglobulinas contra las propias células. Manifiestamente, los mecanismos inmunopatológicos ligados con el virus intervienen en la patogenia de: 1) algunas infecciones virales crónicas (como la hepatitis); 2) la coagulación intravascular generalizada de las enfermedades exantemáticas; 3) la glomerulonefritis crónica de origen viral; 4) las enfermedades "autoinmunes" y 5) los padecimientos malignos.

Hay muchas pruebas de que la hipersensibilidad de tipo tardío, frente a antígenos virales, puede desempeñar un papel importante en la patogenia de ciertas enfermedades por virus. Por ejemplo, en algunos casos de sarampión, puede presentarse encefalitis posinfecciosa, entre una y dos semanas después de desaparecida la erupción. Aunque es imposible encontrar al virus del sarampión en el cerebro se notan con facilidad la infiltración de linfocitos y los cambios por desmielinización. Otro ejemplo es la infección de la piel por vaccinia, en cuyo caso el edema de la dermis y la formación de vesículas epidérmicas parecen constituir una respuesta de tipo hipersensibilidad tardía. En fin, la formación de complejos entre anticuerpos circulantes y antígenos de virus de vaccinia que se encuentran en las paredes de los vasos sanguíneos puede ocasionar lesiones vasculares de tipo Arthus.

e) Patogenia de las infecciones virales congénitas:

A raíz de las observaciones en el sentido de que los citomegalovirus, el virus de la rubéola, y tal vez el de la leucemia pueden ser transmitidos por la madre in utero, se inició una intensa investigación al respecto al efecto de los virus sobre el feto. La interacción entre el virus y el feto puede tener como resultado: 1) un feto normal y un niño sano; 2) muerte fetal y aborto, ó 3) infección fetal que causa una malformación. Se demostró sin lugar a dudas que si la madre sufre una infección por citomegalovirus, rubéola o vaccinia, puede haber lesión fetal. Sin embargo, hay que destacar que en la mayor parte de los casos, la infección materna no parece alterar el desarrollo y crecimiento del feto. La infección del feto puede tener lugar al principio o al final del embarazo; por ejemplo, se han encontrado infecciones por virus de varicela, sarampión o coxsackie poco antes del parto. Aunque muchos virus son incapaces de infectar el feto in utero, también puede ocurrir una grave infección en el momento de nacer, ocasionada por virus tipo 2 del herpes simple procedentes de lesiones situadas en la vagina materna.

El citomegalovirus o el virus de la rubéola pasan al feto desde la sangre materna estableciendo focos de infección en la placenta.

Al principio del desarrollo fetal, el virus pasa de una célula a otra, al final de la etapa intrauterina, el tipo de diseminación es similar al que se observa después del nacimiento. Cuando el virus de la rubéola se desarrolla en las células fe-

tales, puede ocurrir necrosis celular, con rotura - cromosómicas, perdiendose en este momento la división celular o disminuyendo la frecuencia de mitosis. Estas alteraciones se acompañan de importantes - cambios de la tasa de crecimiento y desarrollo de - varios órganos fetales, lo cual desemboca, clínicamente en hepatoesplenomegalia, púrpura, hemorragias, ictericia y otros signos de infección general - a nivel de oídos, ojos, esqueleto y corazón. Los - casos graves pueden significar una elevada mortalidad neonatal. A diferencia de otros agentes teratógenos no virales, el virus de la rubéola puede persistir durante los primeros meses de vida, períodos en el cual sigue produciendo daños tisulares y alterando el desarrollo. La persistencia de virus de - rubéola infectante en lactantes portadores de la infección congénita podría obedecer a una infección - crónica de linfocitos procedentes del timo.

Aunque su respuesta inflamatoria sea relativamente débil, el feto es capaz, hasta cierto - punto, de compensar las lesiones virales por sustitución de células necróticas. El resultado final de la infección depende de la eficacia de estos fenómenos de reparación. El feto puede producir anticuerpos de tipo IgM contra el virus de la rubéola, pero se trata únicamente de una respuesta primaria, y la cantidad de anticuerpos que se produce es pequeña. En cambio, se produce la sustancia antiviral - llamada interferón. La síntesis de anticuerpos y de interferón depende de la etapa del desarrollo fetal - y es más intensa al final del embarazo. Después - que nace el niño, el virus de la rubéola se elimina lentamente mediante mecanismos inmunitarios, por atrición de clonas celulares infectadas, que mues--

tran inhibición de las mitosis.

En el adulto, la infección por citomegalovirus suele permanecer latente, pero en ocasión de un embarazo, una infección latente puede reactivarse, produciendo viremia y pasando el virus al feto a través de la placenta.

Las características clínicas principales en los recién nacidos son: la hepatoesplenomegalia, púrpura trombocitopénica, hepatitis con ictericia, microcefalia y retraso mental. A diferencia de las infecciones por virus de la rubéola, la mayor parte de las anomalías congénitas debidas a infección por citomegalovirus obedecen a la destrucción de órganos ya formados, y no a transtornos de la organogénisis.

PERIODOS DE INCUBACION Y TRASMISIBILIDAD DE ALGUNAS ENFERMEDADES VIRALES FRECUENTES EN EL HOMBRE.

Enfermedad	Tipo de transmisión	Período [a] de incubación (días)	Período de [b] transmisibilidad	Frecuencia de [c] infecciones subclínicas
Influenza	Respiratoria	2-3	corto	moderada
Resfriado común	Respiratoria	1-3	corto	moderada
Bronquiolitis	Respiratoria	3-5	corto	moderada
Encefalitis equina oriental	Picadura de mosquito	3-5	corto	baja
Dengue	Picadura de mosquito	5-8	corto	moderada
Infección por herpes simple	Contacto	5-8	largo	moderada
Infección por enterovirus	Digestiva	6-12	largo	elevada
Poliomielitis	Digestiva	5-20	largo	elevada
Sarampión	Respiratoria	9-12	intermedio	baja
Viruela	Respiratoria	12-14	intermedio	baja
Varicela	Respiratoria	13-17	intermedio	moderada
Paperas	Respiratoria	16-20	intermedio	moderada
Rubéola	Respiratoria	17-20	intermedio	moderada
Mononuleosis	Contacto	30-50	? largo	elevada
Hepatitis (infecciosa)	Digestiva	15-40	largo	elevada
Hepatitis (sérica)	Aguja hipodérmica	50-150	muy largo	elevada
Rabia	Mordedura de animal, respiratoria	30-100	ninguno	ninguna
Verrugas	Contacto	50-150	largo	baja

(a) Hasta que aparezcan por primera vez los pródromos. Los signos diagnósticos (por ejemplo, la erupción o la parálisis) tal vez no aparezcan sino 2 a 4 días más tarde.

(b) La mayor parte de enfermedades virales son muy contagiosas desde algunos días antes de que aparezcan los síntomas. Corto = 1 a 4 días. Intermedio = 5 a 9 días. Largo = 10 a 30 días. Muy largo = meses ó años.

(c) Alta=90 por 100; y baja=10 por 100.

b) EPIDEMIOLOGIA E INMUNIDAD.

La saliva de los pacientes con lesiones herpéticas activas o de portadores asintomáticos, es una fuente efectiva de infección para los infantes que son manejados por padres muy afectuosos o que comparten con ellos los utensilios contaminados. La mayoría de los casos de gingivoestomatitis herpética primaria se adquieren en esta forma durante los meses posteriores a la desaparición de los cuerpos maternos. En ese sentido, las infecciones herpéticas son transmitidas en forma vertical, es decir, en la familia. Los niños de medios socioeconómicos bajos, tienden a contraer la infección en el segundo año de vida, mientras aquellos que pertenecen a esferas más altas, pueden escaparse por unos años más. A pesar de todo, una alta proporción de adultos tienen anticuerpos y padecen episodios recurrentes de herpes labial. Un número muy pequeño de neonatos contraen durante el parto infecciones graves del tipo del herpes 2, a partir de la vulvovaginitis presente en la madre.

1.- Mecanismo del crecimiento vírico: la característica esencial de un virus es que contiene la información necesaria para dirigir la fabricación de copias idénticas de sí mismo. Esta información está en forma de un código químico contenido en la estructura del ácido nucléico del virus. Concierne a la síntesis no solamente de moléculas idénticas de ácido nucléico, sino también de proteínas (quizás también de otros componentes), de los que podrán formarse nuevas partículas víricas.

De lo que carece el virus es de la maquinaria para traducir el código que alberga, en forma de nuevas moléculas y esta maquinaria, la encuentran en la célula viva a la que infectan. No sorprende, por tanto, que los mecanismos por los que se producen materiales víricos-específicos en la célula infectada sean muy parecidos a los que actúan en una célula no infectada en el curso de su crecimiento y su metabolismo normales; en general, las diferencias entre las vías bioquímicas celulares y víricas se basan en detalles más bien que en los principios fundamentales. Sin embargo, existen unos pocos ejemplos de componentes víricos para los que no se conoce contrapartida en la célula normal.

En estos casos debe introducirse un mecanismo bioquímico anormal y el virus lo consigue transportando en su ácido nucléico la información necesaria para determinar la síntesis de una nueva enzima que a su vez cataliza la reacción anormal. Según hemos visto los mayores, y en algunas ocasiones los únicos, constituyentes de los virus son los ácidos nucléicos (DNA o RNA) y la proteína; aquí conviene recordar algunos de los principios implicados en la biosíntesis de estos materiales en las células normales.

2.- Células normales: El DNA se presenta en las células normales en forma de doble filamento, unidos los dos por eslabones relativamente débiles de hidrógeno entre pares específicos de bases: pares de adenina con timina y la guanina con la citosina. Los dos filamentos son así complementarios por su secuencia entre bases y la secuencia de una de --

ellas define la de la otra. La síntesis del nuevo - DNA necesita un modelo o molde de DNA y una enzima, la DNA polimeraza. El modelo es copiado - por la separación progresiva de sus dos filamentos y la formación de un filamento complementario paralelo a cada uno de ellos por la adición escalonada - de los adecuados deoxiribonucleótidos. El resultado final es que los dos filamentos del modelo original- permanecen intactos pero están separados, encontrandose cada uno de ellos en cada molécula hija. Casi la totalidad del DNA de las células animales se encuentran los cromosomas en el núcleo. Una pequeña cantidad, de función incierta, se encuentra en — las mitocondrias del citoplasma.

El RNA solamente se ha encontrado en - forma de un sólo filamento en las células normales aunque el plegado de las cadenas permita que las - bases se dispongan en parejas entre regiones complementarias de una cadena. El RNA celular es - sintetizado con la ayuda de la enzima RNA polime - raza que, como la DNA polimeraza, necesita del — DNA en doble filamento como modelo. En este caso solamente la hebra de DNA es transcrita por la disposición en pareja de las bases en el RNA y el uracilo reemplaza a la timina en el nuevo filamento de RNA disponiendose en pareja con las adeninas en el filamento molde del DNA. El nuevo filamento RNA - es finalmente liberado, dejando el modelo de DNA - intacto. La mayoría, sino la totalidad de la síntesis del RNA, se produce en los modelos de DNA en el núcleo de las células animales, aunque la mayor parte del RNA total se encuentra en los ribosomas del citoplasma.

La síntesis de proteína, es decir, la formación de largas cadenas de aminoácidos unidos por enlaces covalentes, necesita de la dirección de un modelo de RNA o mensaje (que a su vez ha sido transcrito de un modelo de DNA empleando la RNA polimerasa). Antes de incorporarse a una proteína, los aminoácidos libres se fijan a las moléculas de RNA - "transfer" RNA - y se necesita de una molécula ligeramente diferente para cada especie de aminoácido. El "transfer" RNA actúa como un adaptador o traductor del mensaje contenido en el modelo RNA. Probablemente posee un triplete especial de bases en un punto crítico de su estructura que reconoce por disposición en parejas un triplete complementario en el modelo RNA. De esta forma, el mensaje es leído de modo progresivo desde un extremo probablemente como una serie de palabras de tres letras (nucleótido) cada una de las cuales se traduce en una palabra de una letra (aminoácido). A su vez, cada aminoácido parece estar unido a la cadena en crecimiento a medida que es liberado de su "transfer" RNA, y entonces se lee el triplete siguiente. Los ribosomas, pequeñas partículas con una complicada estructura de RNA y proteína, desempeñan una parte esencial en la síntesis protéica pero todavía no están claras sus funciones exactas y su relación con el mensaje RNA.

3.- Ciclos de crecimiento vírico: vamos ahora a considerar las células infectadas por virus. Un principio que es quizá común a todos los virus es que el ácido nucléico sólo, introducido intacto en la célula que lo alberga puede iniciar la infección que conduzca a la formación de partículas víricas completas. Todos los otros componentes de la partícu-

la vírica completa están implicados solamente el - proteger al ácido nucléico o en ayudar en su pene - tración en la célula así, todos los ciclos de creci— miento vírico se traducen en la formación de una - progenie infectiva y pueden ser divididos en las si - guientes seis fases:

a) Adsorción. - el virus debe tener alguna afinidad por la célula huésped. Generalmente - existen zonas específicas en la superficie de la cé— lula a las que se adhiere el virus y, si están ocultas o alteradas, no puede producirse infección. La presencia o ausencia de receptores víricos específi_ cos probablemente supone gran parte de la especifi- cidad por las células huéspedes de los virus. Por ejemplo, se ha observado que la especificidad de - huésped de los poliovirus se altera al cambiar su - cubierta protéica. Esto se consiguió infectando cul tivos hísticos celulares "A" con virus de la polio-- mielitis y Coxsackie simultáneamente. El Coxsakie es muy parecido estructuralmente a los poliovirus, pero a diferencia del de la polio es capaz de infec- tar un segundo tipo de célula "B". En condiciones - experimentales adecuadas se observó que las doble- mente infectadas células "A" contenían nuevas partí culas víricas compuestas de poliovirus RNA tapiza— dos con proteína del virus Coxsakie. Estas partícu- las híbridas, al igual que el virus Coxsakie, po- - drían infectar células "B", aunque la progenie de - una infección de este tipo eran partículas poliovirus normales. Así, este tipo de experimento (al igual - que otros anteriores practicados con partículas mez cladas del virus del mosaico del tabaco) demuestran también que, mientras la cubierta protéica controla la adsorción, el ácido nucléico del virus infectante-

determina la composición tanto del ácido nucléico - como de la proteína de la progenie. De hecho, es posible que cualquier ácido nucléico vírico, si pudiese ser introducido en la célula por medios artificiales, dirigiría la formación de progenie madura de - virus en cualquier célula viva. Naturalmente que - esto podría ocurrir solamente si el código que relaciona los tripletes nucléotidos con los aminoácidos - específicos, fuese el mismo en todas las células. - Existen ciertamente comunicaciones de infecciones - obtenidas con éxito, de bacterias con ácidos nucléicos de virus animales, pero la prueba de estos fenómenos no puede ser considerada todavía como definitiva.

b) Penetración. - el virus adsorvido, o - por lo menos su ácido nucléico, debe ser capaz de penetrar en la pared de la célula.

c) Denudación. - la capa o capas externas del virus debe ser eliminadas para dejar expuesto - el ácido nucléico de forma tal, que pueda transmitir su información. Esto puede ocurrir simultáneamente en la penetración, o posteriormente en el interior de la célula.

d) Síntesis. - los componentes necesarios para la construcción de nuevas partículas víricas, - frecuentemente algunos cientos por cada célula infectada, se sintetizan por el empleo de pequeñas - moléculas precursoras obtenidas del medio en que - crecen las células, o en algunos casos por el desdoblamiento de macromoléculas del huésped.

e) Maduración. - Los componentes víri--

cos recientemente sintetizados son reunidos y ensamblados en partículas víricas.

f) Liberación. - la progenie vírica abandona la célula en busca de de otro huésped. En algunos casos, la liberación sigue rápidamente a la maduración, saliendo constantemente las nuevas partículas víricas al exterior a medida que son completadas. En otros casos, las partículas de la progenie se acumulan en el interior de la célula hasta que son liberadas en un estallido al final del ciclo cuando se desintegra la célula.

Se emplean comunmente otros dos términos para describir los ciclos de crecimiento de los virus. La pérdida precoz y sustancial de la infecciosidad tras la adsorción, probablemente correspondiente a la denudación, se conoce con el nombre de "eclipse". El tiempo que transcurre entre el eclipse y el principio de la maduración (es decir, la primera aparición de los virus intracelulares) suele ser denominado "período de latencia".

4. - Mecanismos fundamentales en la enfermedad vírica: Los efectos patológicos de la infección bacteriana provienen principalmente de los efectos de las toxinas bacterianas sobre células del huésped. Por otra parte, los resultados patológicos de la infección vírica provienen particularmente de los efectos de las partículas víricas en las células que han invadido, y en parte de las reacciones del huésped. La clase de enfermedad que una infección vírica determinada produce en el huésped depende de tres grupos de factores:

a) Naturaleza de la lesión vírica en las células del huésped.
b) Naturaleza de la invasión vírica del cuerpo.
c) Naturaleza de la reacción del huésped.

a) Naturaleza de la lesión vírica en las células del huésped.

Esto se comprende, con mayor facilidad si se consideran las alteraciones que los virus producen en las células en cultivo. Se verá que el resultado final de la mayoría de las técnicas de las células en cultivo es la producción de una sola capa de células, en la superficie de un cristal, que puede ser la pared de una botella o tubo, o la de un cubreobjetos de cristal. Cuando una célula que pertenece a una capa de este tipo es infectada con un virus, puede producirse uno de los cuatro resultados siguientes, que dependen de las propiedades tanto del virus como de la célula. Estos resultados pueden ser descritos por los términos de degeneración, fusión, transformación e infección abortiva. Los dos primeros constituyen el "efecto citopatogénico" del virus, que generalmente suele escribirse en forma abreviada "CPE".

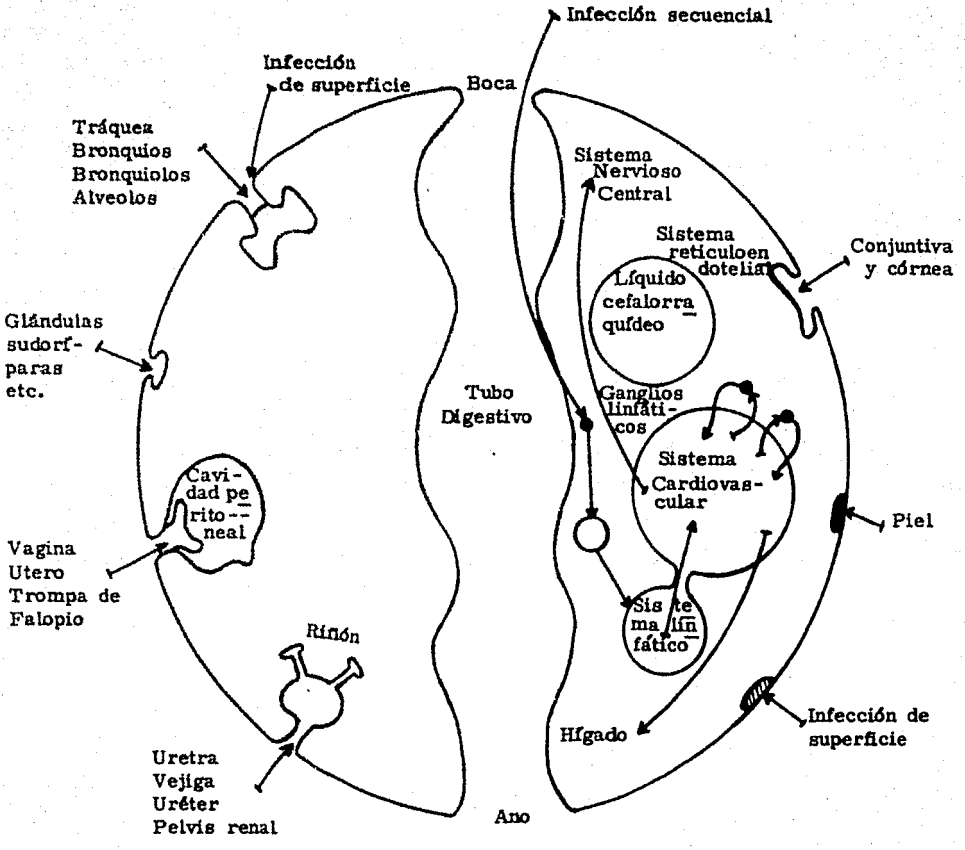
1.- Degeneración: es la disolución de una célula como resultado del desarrollo de un virus dentro de su núcleo o citoplasma.

2.- Fusión: muchos virus muestran una acción CPE que los capacita para infectar a una célula vecina sin pasar al exterior. Una célula infec-

tada en cultivo por un virus de este tipo desarrolla, durante el período de la latencia, la capacidad de - fusionarse con su vecina no infectada de forma que la progenie vírica puede pasar directamente al citoplasma normal. Este proceso puede continuar en - la célula en cultivo hasta que se forme un sicitio - que puede tener cientos de núcleos. Eventualmente, la célula multinucleada degenerará y se desprenderá del cristal. Los del herpes simple, sarampión, - varicela y parainfluenza son algunos de los virus — que muestran este fenómeno en cultivo. El proceso de infección en las células reclutadas es el mismo- que en la célula primariamente infectada, con for-- mación de inclusiones intranucleares en el caso del virus del herpes simple.

3.- Transformación: el descubrimiento - de que células en cultivo podrían desarrollar nuevas propiedades como resultado de la infección por algunos virus surge como consecuencia del estudio de - tumores inducidos por virus en los animales. En general, no se detecta ningún virus infeccioso en las- células transformadas.

4.- Infección abortiva: éste resultado de algunas asociaciones virus-célula se estudia aquí -- para destacar el hecho de que no todas las células- permiten el crecimiento de todos los virus. La incapacidad de un virus de producir una progenie in— fecciosa en células puede provenir de una incapacidad para penetrar. La capacidad o incapacidad de un virus para desarrollarse en líneas celulares define- la "gama de huésped" del virus. Algunos componentes víricos se sintetizan durante la infección aborti va y las células pueden mostrar signos de lesión. -



SECCION TRANSVERSAL DE UN CUERPO IDEALIZADO PARA ILUSTRAR LA NOCION DE INFECCION DE "SUPERFICIE" Y "SISTEMICA".

Por ejemplo, Aurelian y Roizman describieron los resultados de la infección de células renales del perro en cultivo con grandes inoculaciones del virus del herpes simple. Las células produjeron antígeno vírico, interferón, y pequeñas cantidades de DNA característico del DNA del herpes, pero no partículas con las características físicas del virus del herpes simple. Las células mostraron algunos signos de infección, como redondeamiento y fusión celular y había una reducción en el número de células capaces de multiplicarse.

b) Naturaleza de la invasión vírica del cuerpo.

Con la finalidad de comenzar la infección, la superficie del cuerpo puede ser considerada como compuesta por aquellas células accesibles al ataque directo por parte del medio. No solamente la piel, sino también la totalidad del revestimiento del tramo digestivo, del sistema respiratorio y del sistema urogenital, son en este sentido partes de la superficie corporal.

En el interior del cuerpo, los sistemas cardiovascular y linfático pueden ser considerados como dos cavidades interconectadas. El líquido cerebroespinal está contenido en una cavidad separada de ellas. El resto del cuerpo está compuesto por las células que constituyen los diversos órganos y tejidos.

Al infectar el cuerpo una partícula vírica, debe empezar por infectar las células de la superficie, o ser inyectada a través de la superficie del cuerpo como, por ejemplo, en una picadura de-

mosquito, o en una inyección hipodérmica. La infección puede limitarse a la superficie o bien el virus puede pasar a través del sistema linfático y la sangre a las células de los distintos órganos. Este último curso de los acontecimientos se denomina - "infección secuencial" puesto que se necesita una secuencia de ciclos de crecimiento vírico antes de que se desarrolle la patología característica de la enfermedad.

Debiera añadirse que en teoría, y ocasionalmente de hecho, un virus que generalmente origina una infección de superficie puede desencadenar - una infección secuencial, y que un virus, que necesita una infección secuencial para producir su enfermedad característica, puede ser incapaz por diversas- razones en penetrar más allá de la superficie. Así, desde el momento de la invasión inicial hasta hacer que exista suficiente destrucción de células como — para producir los síntomas de determinada enfermedad, existirá un período de tiempo que variará de - algunos días en las infecciones superficiales hasta - muchos días o incluso semanas y meses en las infecciones secuenciales. Este período es el "período de incubación" de la enfermedad.

c) Naturaleza de la reacción del huésped.

Como hemos visto, la patología de una - enfermedad vírica depende del tipo de lesión que - el virus produce en las células que lo albergan y - de si la invasión está limitada a las células superficiales o se desarrolla una infección secuencial. - La extensión del daño causado por el primer factor y la capacidad de un virus para diseminarse más -

allá de la superficie del cuerpo dependerán obviamente no sólo de sus propias características sino también de las reacciones que la infección desencadene en el huésped. Describiremos ahora estas reacciones y la forma en que influyen en la infección vírica.

1.- Formación de anticuerpos.- (anticuerpos neutralizantes) las proteínas que forman la cápside y la cubierta del virus son tratadas como cualquier otra proteína por los mecanismos inmunológicos del organismo.

Es decir, son antígenos y provocan la formación de anticuerpos. Los orígenes del antígeno vírico pueden ser partículas víricas que han sido fagocitadas por fagocitos no susceptibles, partículas víricas que han perdido su infectividad antes de poder penetrar en células susceptibles, o material vírico no infeccioso, que es producido por células infectadas, por errores de agrupación o traducción al mismo tiempo que producían virus infecciosos. Así, si se toma suero de un enfermo convaleciente y se mezcla con una suspensión del virus que ocasionó la enfermedad, el virus tratado es incapaz de infectar sistemas experimentales, como cultivos celulares, huevos fértiles de aves o animales en los que el virus no tratado puede producir cambios característicos o la muerte. Este suero se dice que contiene anticuerpos neutralizantes. El hecho aislado más importante para la comprensión del papel de los anticuerpos neutralizantes en la enfermedad es que si el virus se pone en contacto con las células susceptibles antes de administrarles anticuerpos, las células se infectarán, pero, si el anticuerpo se

dá antes que el virus no se producirá la infección.- Dicho con otras palabras, los anticuerpos no pueden neutralizar los virus una vez que estos han penetrado en la célula.

Se experimentó en un cultivo de células Hela infectadas con el virus de la enfermedad de - Newcastle de las aves que fueron incubadas a continuación en presencia y ausencia de anticuerpos neutralizantes. Las células infectadas fueron detectadas por anticuerpos fluorescentes antivíricos. En - presencia del anticuerpo no se produjo el paso de - célula a célula puesto que la progenie vírica era inmediatamente neutralizada y la única célula que mostraba pruebas de crecimiento vírico fue sólo la infectada antes de la adición del antisuero. La prevención de la diseminación del virus de esta forma es obvio que puede contribuir a la recuperación de la - enfermedad vírica, pero, como veremos más tarde, la recuperación no es un proceso simple completa - mente explicable por la acción del anticuerpo. Además, debe recordarse que muchas células serán lesionadas irreversiblemente antes de que los niveles de anticuerpos en la sangre sean lo suficientemente altos como para impedir la diseminación célula a - célula. En el momento en que aparecen síntomas - clínicos, como la parálisis en la poliomielitis o la- erupción en los exantemas víricos, o la ictericia en la fiebre amarilla, la mayoría de las células susceptibles a la infección han sido infectadas. La aparición de anticuerpos neutralizantes en la sangre -- como resultado de su formación, o de su introducción pasiva en forma de globulina γ o de suero de- convaleciente no será de mucha ayuda para el enfermo. Por otra parte, si se dan grandes cantidades

de anticuerpos neutralizantes precozmente en el período de incubación, antes de que el virus haya alcanzado su órgano de elección, puede interrumpirse el proceso de la enfermedad.

Dado que los anticuerpos no pueden alcanzar las células superficiales infectadas hasta que se ha producido cierto grado de aumento en la permeabilidad capilar por una reacción inflamatoria, puede predecirse que la inmunización profiláctica activa contra estas enfermedades no será completamente eficaz y que es más probable que produzca una forma atenuada de la enfermedad que no la impida por completo. Ese es ciertamente el caso. Por otra parte dado que las infecciones secuenciales necesitan de una fase virémica para el desarrollo de la enfermedad, en la que el virus entrará en contacto inmediato con los anticuerpos, puede predecirse que la inmunización activa contra estas enfermedades será altamente eficaz, y ésta predicción es también la correcta. Algunos virus pueden causar infección persistente cuando existen gran cantidad de anticuerpos circulantes. Estos virus tienen la propiedad de lograr que las células que infectan inicialmente se fusionen con sus vecinas de tal forma que la progenie vírica pueda pasar directamente al citoplasma normal. Uno de estos virus es el del herpes simple, cuya persistencia se demuestra por la recidiva de las vesículas, generalmente en las uniones cutaneomucosas como los labios en individuos que poseen en su sangre anticuerpos neutralizantes. La diseminación limitada por la formación de células gigantes puede explicar esta "infección latente". Los virus del sarampión, parotiditis y varicela pueden provocar también la formación de

células gigantes; es posible que una continuada infección latente de la clase descrita sea responsable de la duradera inmunidad observada tras la infección por estos virus. Se ha conjeturado que el virus de la varicela puede persistir en los ganglios de las raíces dorsales ya que el herpes zoster, que está producido probablemente, por el virus de la varicela puede aparecer muchos años después de un ataque de varicela como un recrudecimiento de una infección latente.

Además de su formación durante la enfermedad vírica, los anticuerpos neutralizantes pueden producirse por inmunización activa con virus inactivados o vivos y atenuados. El agente inactivante más común es la formalina que destruye la capacidad de los virus para multiplicarse sin afectar la antigenicidad de las proteínas implicadas en la neutralización. Los virus atenuados se obtienen de cepas virulentas por selección de mutantes que han perdido los poderes invasivos, pero que conservan su antigenicidad. El empleo de cepas atenuadas tiene la ventaja de que la dosis inmunizante está grandemente aumentada por la limitada multiplicación del virus. Entre los virus inactivados empleados para la inmunización figuran los de la poliomielitis, influenza y rabia. Entre los virus atenuados figuran los de la poliomielitis, viruela, fiebre amarilla y sarampión. Por las razones anteriormente expuestas la inmunización activa es ineficaz una vez se ha iniciado la infección, excepto en la rabia. Como el período de incubación de esta enfermedad es tan largo, la inmunización activa con virus muertos puede producir suficientes anticuerpos antes de que el virus alcance el sistema nervioso central im

pidiendo la diseminación del virus una vez que ha alcanzado sus células de elección.

Un anticuerpo neutralizante es como cualquier otro anticuerpo en que la actividad neutralizante se encuentra en la fracción globulina de las proteínas del suero. Si el suero es más fraccionado por ultracentrifugación, los anticuerpos neutralizantes pueden encontrarse en la macroglobulina 19S (IgM), la globulina 7S (IgG), y en un grupo heterogéneo de moléculas en las fracciones 7S a 15S. El último grupo ha sido el designado como anticuerpo IgA. La actividad neutralizante quizá no aparezca en todas las fracciones simultáneamente.

Por ejemplo, anticuerpos neutralizantes 19S al virus de la poliomielitis aparecen en los conejos entre las 8 y 12 horas después de la inoculación. En estudios practicados en hombres voluntarios infectados experimentalmente con adenovirus aparecieron anticuerpos neutralizantes IgM, IgG y también IgA aproximadamente al mismo tiempo, de la tercera semana después de la infección. Las inmunoglobulinas IgG e IgA, persistieron por lo menos 50 semanas en uno de los voluntarios. Los anticuerpos IgM persistieron durante 14 semanas en unos voluntarios inoculados con virus vivos, pero solamente 4 semanas tras la inoculación con sólo proteína vírica. Tokumaru, encontró que la respuesta inicial a la infección por herpes simple estaba caracterizada por un aumento precoz en los anticuerpos IgM, seguido al cabo de más de 3 semanas por un predominio de las IgG e IgA. La IgA tiene propiedades biológicas diferentes de las IgM e IgG en que aparece a concentraciones elevadas en las secre

ciones nasales y parotídeas. Los anticuerpos sensibilizantes de la piel (reagina) se encuentran exclusivamente en la fracción IgA. El cuadro general que surge de estos estudios y de otros parecidos puede expresarse comprensiblemente como sigue: los anticuerpos neutralizantes IgM aparecen antes o simultáneamente con las IgG e IgA según cual sea la especie estudiada. Persiste sólo mientras existe el antígeno vírico en el animal, de forma que el virus inactivado sólo promueve una síntesis temporal, — mientras que el virus vivo conduce a una formación prolongada. Los anticuerpos neutralizantes IgG e IgA pueden persistir durante un año por lo menos, incluso cuando la inmunización es practicada con virus inactivados. La IgA es más variable en su aparición que el IgG y se produce solamente a títulos bajos, o nada en absoluto, en algunos individuos. Puede desempeñar un papel importante en la protección de las mucosas contra la infección. Se desconoce el mecanismo exacto por el que los anticuerpos neutralizantes impiden la infección. No impiden únicamente la adsorción del virus a la superficie celular revistiendo los sitios de unión en la cápside de la cubierta vírica, sino que, los virus que han sido adsorvidos en las células, pueden todavía ser neutralizados por la adición del antisuero.

La no susceptibilidad del virus adsorvido a la neutralización se toma como indicio de que el virus ha penetrado en la célula. Así, el anticuerpo fijado a la partícula vírica puede impedir la penetración inhibiendo la fagocitosis o, si el complejo virus anticuerpo penetra en la célula, el anticuerpo inhibe de alguna forma la rotura de la cápside vírica impidiendo así la liberación de ácido nucléi

co en el citoplasma.

El tipaje serológico de los virus se practica con anticuerpos neutralizantes. Por ejemplo, los adenovirus tienen un antígeno común que se detecta mediante pruebas de fijación del complemento; pero los anticuerpos a una cepa de adenovirus no neutralizan otra cepa. Practicando pruebas cruzadas de neutralización, los adenovirus pueden ser subdivididos en varios tipos antigénicos cuyas propiedades biológicas pueden ser también diferentes. El virus de la poliomielitis puede ser dividido en tres tipos de forma que el anticuerpo contra un tipo no neutralizara a los otros dos. Por esta razón, las vacunas antipolio deben contener los tres tipos. Los virus influenza del hombre se subdividen por pruebas de fijación del complemento en tres grupos: A, B y C. Los virus del grupo A se subdividen en tres tipos A, A-1 y A-2 basándose en el hecho de que un anticuerpo neutralizante de un tipo inhibirá la aglutinación de los eritrocitos de las aves por ese tipo (hemeglutinación inhibición), pero no por los otros dos tipos.

2.- Anticuerpo fijador de complemento.- si se emplea como antígeno una suspensión de partículas víricas, los anticuerpos neutralizantes mostrarán fijación del complemento en pruebas de este tipo. Pero los virus pueden contener algunas proteínas diferentes, todas las cuales producen anticuerpos. Muchos de estos anticuerpos no son capaces de neutralizar, puesto que no son específicos para las proteínas de la cubierta vírica que están implicadas en la reacción de neutralización. Estos anticuerpos se detectan mediante fijaciones del comple-

mento con fracciones de virus (antígenos solubles) - como antígenos y pueden ser importantes para el ti paje serológico de los virus. Como no existen prue bas de que estos anticuerpos sean importantes para la comprensión de la patología de la enfermedad ví rica no explicaremos más.

3. - Interferón. - En 1957, Isaacs y Lin - denmann comunicaron una curiosa observación que - habían hecho mientras estudiaban la interferencia - vírica, que es la inhibición de la multiplicación de- un virus por un tratamiento previo o simultáneo con algunos otros virus, que pueden ser inefectivos o - estar inactivados. Añadieron virus influenza A inac tivado por el calor a piezas de membrana corioalan toïdea en medio de cultivo incubaron la mezcla du— rante una noche. Al día siguiente se retiró el me- dio de las membranas corioalantoideas tratadas y se añadió a membrana corioalantoidea fresca junto con - virus influenza infeccioso. Al incubar la segunda - mezcla, se vió que no se producía multiplicación - de los virus, aunque el virus se multiplicaba en - membranas corioalantoideas en un medio de cultivo - normal. Esto es lo mismo que decir que el medio en que habían sido incubados la membrana corioalan toidea y el virus calentado contenía una sustancia o sustancias que podían impedir el desarrollo del vi— rus influenza en células susceptibles. Issacs y Lin denmann denominaron a este material "interferón".

Estudios posteriores han mostrado que el interferón es una proteína de bajo peso molecular, - producida por las células en respuesta a gran núme ro de sustancias entre las que figuran los virus — RNA y DNA, células bacterianas y endotoxinas, ric

kettsias, ácidos nucléicos, y un polisacárido polianiónico denominado "statolon". El interferón lo producen no solamente las células tratadas con virus inactivado por la luz ultravioleta, el calor, o la formalina, sino también las células infectadas con virus. El interferón producido por un tipo de virus inhibirá la replicación de cierto número de virus no emparentados, Es decir, que no es específico del virus. Por otra parte, mientras el interferón producido en las células inhibirá la multiplicación vírica en otras células de la misma especie, en general no inhibirá la multiplicación en células de otras especies. Es decir tiene una especificidad de huésped. El interferón no afecta el virus extracelular, la adsorción de virus, la liberación intracelular del ácido nucléico vírico de su cubierta protéica ni la liberación de virus. Estudios con inhibidores del DNA, RNA y síntesis protéica han mostrado que la síntesis del RNA dirigida por el DNA se necesita para la formación del interferón e indica que éste, a su vez, induce la síntesis de una segunda proteína que es en última instancia responsable de la inhibición del crecimiento vírico en las células tratadas con interferón.

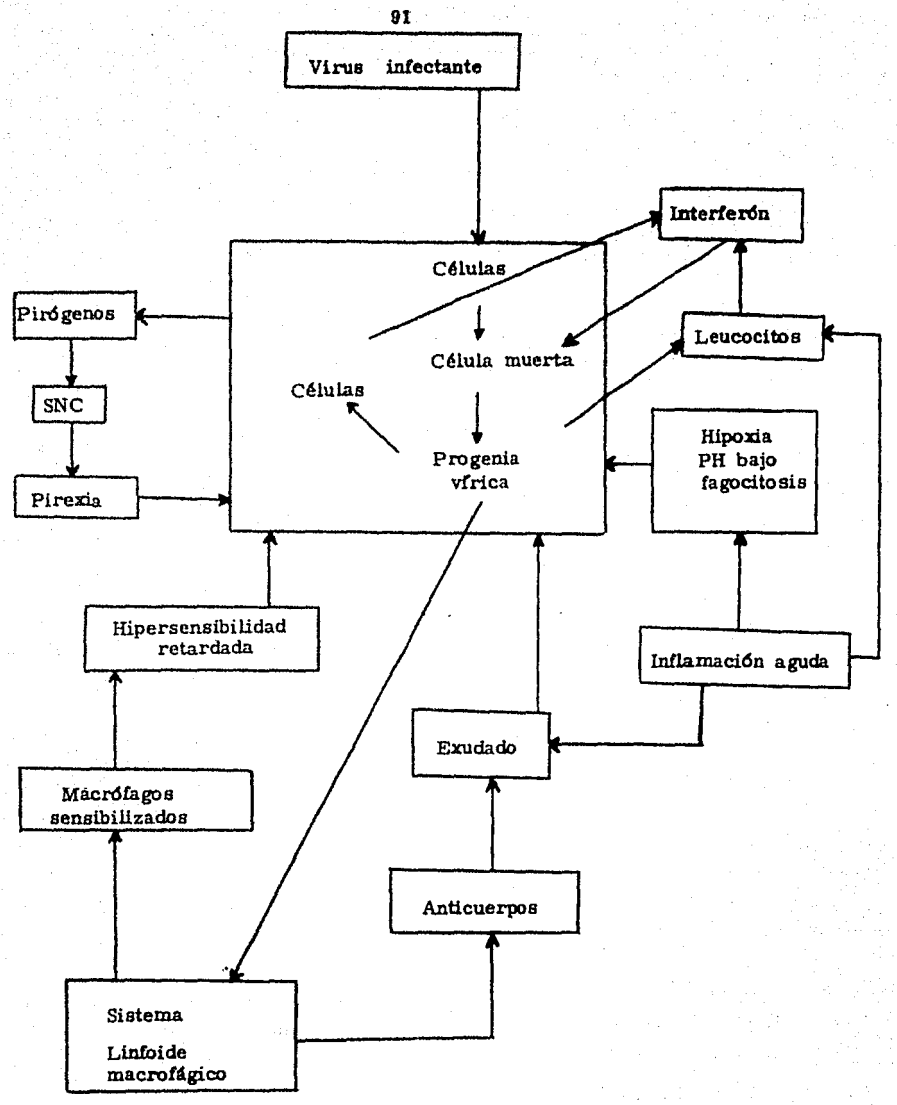
Marcus y Salb han emitido recientemente una hipótesis para explicar la acción del interferón. Estos investigadores aislaron ribosomas de células normales de embriones de pollo y de células de embriones de pollo que habían sido tratadas con interferón. Estudiaron entonces los complejos (polisomas), formados entre estos ribosomas y el RNA del virus sindbis o "mensajero" del RNA en la célula normal. Las pruebas indicaban que el RNA vírico podía ser trasladado en los polisomas formados

con ribosomas de células normales, pero no en los polisomas formados con ribosomas de células tratadas con interferón. Por otra parte el RNA mensajero normal del pollo podía ser trasladado a polisomas formados con ribosomas de ambos orígenes. Sugirieron pues que la segunda proteína inducida por el interferón es una proteína inhibidora del traslado que funciona uniendose a los ribosomas e inhibiendo el traslado del RNA vírico, al mismo tiempo que permite el del RNA mensajero de la célula.

Observaciones de este tipo han conducido a la sugerencia de que el interferón circulante pueda desempeñar un papel en la terminación de las infecciones víricas y han conducido a la esperanza no realizada hasta ahora de que puede ser empleado como un agente quimioterapéutico en el tratamiento de las enfermedades víricas.

4.- Otras reacciones del huésped.- mientras existen pruebas notables de que la presencia de anticuerpos neutralizantes pueden impedir o debilitar el establecimiento de una infección vírica, hay dudas acerca de si la aparición de anticuerpos circulantes neutralizadores influye mucho en la recuperación de una infección vírica primaria. Se ha observado el comienzo de la recuperación de una infección vírica antes de que los anticuerpos neutralizantes hayan alcanzado niveles capaces de proteger. Por ejemplo, en la infección por virus de la vaccina, influenza y poliomielitis.

Además, no solamente existen las razones teóricas para suponer que la administración de grandes cantidades de anticuerpos serían de poco o



REACCION DEL HUESPED A UN FOCO DE INFECCION VIRICA.

ningún valor en las enfermedades víricas completamente desarrolladas, sino que a menudo se ha observado el fallo de esta administración para alterar el curso de la enfermedad, por ejemplo, en la infección variólica en el hombre, sarampión, poliomielitis y rabia. Además los individuos afectados a gammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia, en las que la producción de anticuerpos esta muy disminuída o falta por completo, se ha visto que se recupera normalmente de una infección por virus de la viruela o del sarampión. Por lo tanto debe haber implicados otros factores en la recuperación de las enfermedades víricas. Estos factores han sido revisados por Baron, y entre ellos figuran la producción de interferón, la hipersensibilidad retardada, pirexia, el desarrollo de acidez local en el foco de infección, y la disminución local de la tensión de oxígeno.

En gran parte, es teórica la posibilidad de una contribución a la recuperación por la hipersensibilidad retardada que implica un mecanismo mediado celularmente. Las pruebas experimentales que existen hasta ahora, no apoyan en conjunto a esta idea. Por ejemplo, los cobayos cuya capacidad para formar anticuerpos así como para desarrollar una hipersensibilidad retardada al virus de la vacuna, fue abolida por irradiación X y el metotrexato, se recuperaron tan rápidamente como los animales de control de una infección de la piel con virus de la vacuna. La hipersensibilidad de tipo inmediato, es decir, la reacción alérgica a las proteínas víricas puede ser parcialmente responsable de la inflamación aguda que se produce en el sitio de la infección vírica. Una reacción de este tipo, al mismo-

tiempo que, contribuye al cuadro patológico de la enfermedad, puede también acelerar el acceso de los anticuerpos neutralizantes al foco de infección. Las erupciones cutáneas en los exantemas víricos, como en la viruela y en el sarampión, son consideradas por algunos como el resultado parcial de una reacción alérgica a los focos de multiplicación vírica en la piel. La influencia de la temperatura del cuerpo en la recuperación tiene más pruebas experimentales en su favor.

Por ejemplo, se han encontrado correlaciones entre la temperatura óptima para el desarrollo de cepas de poliomielitis en cultivo y su virulencia en los monos; las cepas con temperaturas óptimas más bajas eran las menos virulentas. Se ha observado que la inducción artificial de temperaturas elevadas aceleran la recuperación de ratones de su infección por virus de la encefalomiocarditis la pirexia que se desarrolla durante la enfermedad vírica puede muy bien desempeñar un papel en la terminación de infección. La sugerencia de que la acidez local ayuda a la recuperación se deriva de las observaciones de que la disminución del pH en la zona de inflamación aguda y los conocidos efectos inhibidores de la disminución del pH sobre el crecimiento de algunos virus en cultivo celular tipos parecidos de observaciones justifican la idea de que la hipoxia local influye en la recuperación de la infección.

Lo que conviene recordar es que todos estos mecanismos, formación de anticuerpos, reacciones de hipersensibilidad, pirexia, interferón, acidez e hipoxia locales pueden influir en la recupe

ración de la infección. La contribución relativa de cada mecanismo dependerá de factores como las características del huésped animal de que se trate, la importancia de las dosis infectantes de virus y las características de la cepa de virus productora de la infección.

RESPUESTA HUMORAL Y CELULAR:

La respuesta inmune tiene dos manifestaciones; la respuesta humoral y la respuesta celular. Se llama respuesta humoral por que sus productos finales son diversas sustancias solubles, específicamente anticuerpos, que circulan libres en los líquidos orgánicos y pueden actuar independientemente. La respuesta celular depende de la presencia de células que para ser efectivas, deben tener vida. Ambas clases de respuestas inmunes son cooperantes e interdependientes. El sistema inmune es responsable del mantenimiento de la integridad del organismo. Todos sus mecanismos están directamente encaminados a repeler y destruir los invasores de orígen extrínseco, desde virus hasta bacterias, hongos, protozoarios y en algunas ocasiones metazoarios (helmintos).

Existe también evidencia que el sistema inmune identifica células neoplásicas, peligrosas al organismo y procede a su destrucción.

ORIGEN DEL SISTEMA INMUNE:

El sistema inmune, con sus dos grandes ramas, se desarrolla en las células de la médula ósea; la diferenciación en células T requiere la pre

sencia de un timo funcional, mientras que las células B se diferencían dentro del sistema linfático asociado al intestino. Después de liberarse de los órganos centrales dentro del sistema sanguíneo, estas células permanecen en los tejidos linfoides periféricos, en donde las células T (timodependientes) controlaran la inmunidad celular y las células B (bursa dependientes) la inmunidad humoral sintetizando anticuerpos.

LA RESPUESTA INMUNE:

Se desencadena como consecuencia de la invasión de antígenos que sensibilizan tanto a los linfocitos B, como los linfocitos T. La estimulación por un factor extrínseco (antígeno), puede inducir al desarrollo de inmunidad celular al antígeno o sintetizar anticuerpos humorales o más comunmente provocar ambos tipos de respuesta. Las células B, inducirán la reacción humoral, por síntesis y liberación de anticuerpos libres en sangre. Los anticuerpos pueden combinarse directamente con toxinas bacterianas o virales, neutralizandolas o bien, cubrir la bacteria o el virus para hacerlo más fácilmente fagocitables. Los anticuerpos pueden también marcar células que serán destruídas por células linfoides k*. Las células T, inducirán la reacción celular. Una vez sensibilizados proliferan y producirán una serie de sustancias o factores solubles (linfoquinos). Capaces de actuar sobre los virus o las células infectadas.

(*) (Killer)

Papel de los macrófagos.- junto con los linfocitos T y B, los macrófagos (células fagocíti-- cas mononucleares), están en condiciones de ingerir y digerir muchos tipos de organismos que invaden - el cuerpo humano sin requerir la asistencia del sis_ tema linfoide. Los macrófagos juegan un papel esen cial en la respuesta inmune.

No sintetizan, ni secretan anticuerpos, - sirven para presentar el antígeno a las células T o B en la mejor forma posible, para iniciar la res-- puesta inmune específica. Mientras que las células T tienen una función esencialmente destructora para las células invadidas los macrófagos actúan reducien do el contenido en virus infeccioso en el tejido in-- tercelular. Su principal función es pues inactivar y limitar la diseminación de virus.

ACTIVACION LINFOCITICA:

Después que el antígeno ha sensibilizado a los linfocitos B y T, una reexposición in vivo al- mismo antígeno o exposición in vitro a activiadores no específicos, iniciarán la respuesta inmune. Los linfocitos T sensibilizados se dividirán (prolifera- - rán) en linfoblastos activados responsables de la -- respuesta celular. Los linfocitos B sensibilizados se dividirán (proliferarán) en células plasmáticas acti- vadas, responsables de la producción y liberación - de anticuerpos. El hecho de que linfocitos sensibili- zados pueden ser activados invitro por sustancias - químicas (mitógenos), permiten pruebas diagnósticas de laboratorio útiles a inmunólogos y clínicos en la detección de deficiencias inmunológicas o adquiridas.

RESPUESTA INMUNE POR CELULAS T:

Los linfocitos T, antes de entrar a la circulación, migran hacia el timo, en donde se dividen, maduran y se transforman en memoria inmunológica (antígeno sensible). Se almacenan en áreas especiales de los ganglios linfáticos y del bazo. Estos linfocitos T, al ser expuesto al antígeno infectante, se sensibilizan específicamente, se dividen y proliferan en linfoblastos activos capaces de:

1.- regular la respuesta de las células B al antígeno.
2.- promover la diferenciación de los macrófagos en reposo, en células altamente bactericidas capaces de destruir patógenos virales y microbianos.
3.- Destruir células infectadas que diseminan las bacterias o virus, produciendo antígenos sobre sus membranas.

RESPUESTA INMUNE POR CELULAS B:

Los linfocitos B se procesan en los tejidos reticulares, estos tejidos aún no han sido claramente identificados, pero se piensa que son los tejidos linfoides asociados al intestino, como las tónsilas, placas de Peyer y folículos linfoides. Después de la sensibilización específica por el antígeno, con activación y diferenciación en plasmocitos, las células B sintetizan y secretan anticuerpos (inmunoglobulinas). La secreción de las diversas inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM, IgD, IgE) se lleva a cabo a diferentes niveles en tiempo. Las primeras en aparecer son las IgM, que desaparecen rápidamente, posteriormente las IgG alcanzan su máximo después de

un largo período de tiempo. Los anticuerpos pueden inactivar al antígeno fuera de la célula o formar un complejo con la fracción complemento del suero, con acción lítica sobre la célula infectada.

RESUMEN DE LA RESPUESTA INMUNE:

1.- Un antígeno, introducido en el organismo, humano, puede desencadenar una reacción llamada "respuesta inmune".

2.- Esta respuesta inmune puede tener dos componentes: la respuesta celular (linfocitos T) y la respuesta humoral (linfocitos B), que pueden combinar sus efectos para destruir al antígeno, en colaboración con el sistema fagocítico (macrófagos).

3.- El linfocito sensibilizado será reactivado por subsecuentes reexposiciones al antígeno o, in vitro, por contacto con factores mitogénicos.

Hemos visto así en forma esquemática como se desarrollan las dos respuestas inmunitarias (celular y humoral) y también asentamos que luego de ambas y para que se complementen es necesaria la actividad de los macrófagos. Los macrófagos o histiocitos son células voluminosas y constituyen el llamado sistema reticuloendotelial del organismo. Son tan importantes, que hoy se sabe que los macrófagos engloban y procesan los antígenos virales o bacterianos y luego los presentan a los linfocitos T y B para que estos se sensibilicen o se activen.

Luego, en cuanto el mismo antígeno vuelve a penetrar en el organismo humano con la correspondiente infección, esos linfocitos B y T "activados. inician y desarrollan toda la respuesta inmunológica. Además los macrófagos son activados a su vez por los factores liberados por los linfocitos T sensibilizados y se dirigen a los tejidos intercelulares a englobar los virus y bacterias patógenas. Es decir que los macrófagos inactivan y limitan la diseminación de los gérmenes.

Esta respuesta inmunológica está representada por los siguientes procesos interrelacionados:

a) los macrófagos captan el antígeno y lo presentan a los linfocitos T y B para activarlos.

b) los linfocitos T activados desarrollan la inmunidad celular, liberando linfoquinos.

c) los linfocitos T activiados actúan también regulando la respuesta de los linfocitos B y destruyendo las células invadidas por los gérmenes.

d) los linfocitos B activados desarrollan la inmunidad humoral, produciendo y liberando anticuerpos específicos contra el virus o bacteria patógena que invadió el organismo.

e) los linfoquinos activan a su vez a los macrófagos que entonces actúan fagocitando los gérmenes e impidiendo su diseminación.

f) producción de anticuerpos. - son subs

tancias producidas en el organismo por linfocitos B activados. Circulan en la corriente sanguínea, en - las fracciones globulínicas de las proteínas del plas ma.

Partiendo de los aminoácidos a nivel de los ribosomas de los linfocitos B, se forman las - inmunoglobulinas o anticuerpos, también llamadas - gamaglobulinas. Estas inmunoglobulinas o anticuer pos específicos engloban al antígeno y así neutrali- zan o anulan sus efectos nocivos sobre el organis-- mo.

Existen 3 tipos principales de inmunoglo bulinas (Ig) y son:

- IgG o inmunoglobulina G que es la más activa y constituye el 80% del total de las inmunoglobulinas séricas.

- IgM o inmunoglobulina M que es la pri mera en aparecer luego de la "estimu lación antigénica" y es de baja concen tración.

- IgA o inmunoglobulina A que constitu- ye las "aglutininas" del suero, de es- casa importancia como antiinfecciosa.

También se conocen otros dos tipos:

- IgD: Presente en los linfocitos de re- cién nacidos.
- IgE: Presente en infecciones parasita- rias.

PROPIEDADES BIOLOGICAS DE LAS PRINCIPALES INMUNOGLOBULINAS HUMANAS.

	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Principales caracterís-ticas	La más abundante. Se encuentra en los líquidos extravasculares, combatiendo microorganismos y sus toxinas.	La más importante en secreciones sero-mucosas, en donde protege las superficies externas corporales.	Muy efectiva aglutinadora, es la primera en producirse en la respuesta inmune. Primera línea de defensa contra bacteremia.	Presente sobre la superficie de los linfocitos en el recién nacido.	Presente en infecciones parasitarias. Responsable de los síntomas de alergia atópica.
Fijación de complemento	+	-	+	?	-
Atraviesa barrera placentaria	+	-	-	-	-
Fijación células mamarias (en piel homóloga y basófilas)	-	-	-	-	+
Ligadura citofílica a macrófagos	+	-	-	-	-

CAPITULO III

a) CLASIFICACION DE LAS LESIONES VESICULARES POR VIRUS HERPES SIMPLE.

El herpes simple primario suele pasar inadvertido, pero puede constituir una enfermedad general grave, incluso mortal. La variedad clínica más común de la enfermedad consiste en la aparición de grupos localizados de vesiculas sobre mucosas o piel. El herpes simple recurrente es consecuencia de la activación de un virus latente que persiste en los tejidos después de que el paciente se recuperó de una infección primaria.

Las principales lesiones causadas por el herpes simple, se encuentran a continuación en la siguiente clasificación:

a) Herpes simple primario.- Las infecciones herpéticas primarias pueden ser ocultas, benignas o graves. Casi el 90% de los casos son subclínicos, y el único dato de infección es la aparición de anticuerpos específicos. Puesto que la mayor parte de las infecciones permanecen mudas, no se conoce con precisión el período de incubación de 2 a 12 días, con un promedio del orden de una semana. En los pacientes que sufren una enfermedad leve o grave, suelen presentarse fiebre y malestar general. Pueden aparecer las vesículas en un solo foco, sobre piel o mucosas, o en varios.

b) Gingivoestomatitis herpética.- Es la variedad clínica más frecuente de infección herpética primaria. Suele presentarse en niños de 1 a 4 años y es me-

nos frecuente en el adulto. El inicio del padecimiento es progresivo, se caracteriza por fiebre (38 a 39.5°C), dolor de garganta y de boca, malestar e irritabilidad. Aparecen placas blancas y vesículas edematosas sobre las mucosas de la boca, la lengua y la orofaringe. Cuando estas vesículas se ulceran la superficie de la mucosa queda al desnudo, lo que significa un dolor intenso con dificultades para deglutir. Las encías están inflamadas sobre todo a nivel del margen gingival, y sangran con facilidad. Los ganglios linfáticos de la región están hipertrofiados y duelen. La fiebre y el dolor suelen durar de 6 a 8 días y las úlceras desaparecen progresivamente en la semana siguiente.

c) Vulvovaginitis herpética. - Suele deberse al virus del herpes simple del tipo dos, ocasiona grandes lesiones dolorosas similares a las de la gingivoestomatitis. La fase vesicular puede ir seguida de ulceraciones confluyentes, que llegan a abarcar la totalidad de la zona que rodea el orificio vulvar, extendiendose a veces hasta la región anal; muchas veces, estas ulceras están cubiertas por una pseudo membrana gris amarillenta. Los ganglios iguinales siempre se encuentran hipertrofiados y dolorosos. A diferencia de las infecciones genitales en la mujer, las lesiones que presenta el hombre suelen ser menos numerosas y más limitadas. Se forman vesículas sobre pene y prepucio; pronto se abren y dejan escapar un líquido seroso transparente. En ambos sexos, el herpes genital se puede trasmitir por contacto sexual.

d) Queratoconjuntivitis herpética. - Se caracteriza por edema e inflamación de conjuntiva y córnea, -

Puede presentarse sola, o puede acompañar lesiones herpéticas de los párpados o de otras regiones. Habitualmente, sólo está afectado un ojo. Siempre hay linfoadenopatía preauricular homolateral. Aunque las opacidades corneales primarias pueden ser superficiales, la aparición de cicatriz a consecuencia de ataques repetidos puede significar un transtorno visual permanente. Además de la córnea pueden estar afectados el cristalino, la retina y la coroides, lo que se traduce por aparición ulterior de catarátas y alteraciones pigmentarias en la retina periférica.

e) Herpes simple traumático.- Se caracteriza por la aparición, alrededor de una abrasión o quemadura de la piel, de grandes vesículas y pústulas. Las lesiones pueden presentar una distribución similar a la que se observa en el zoster.

f) Eccema herpético.- (Erupción variceliforme de Kaposi) Es una variedad rara, pero a veces mortal. de infección primaria por herpes simple, que se presenta en individuos que sufren eccema o neurodermatitis. En el curso de algunos días, se instala una erupción pustular generalizada. Aparecen algunos grupos de vesículas, de manera que se encuentran simultáneamente, en una misma región del cuerpo, lesiones en cualquier etapa de su desarrollo; al respecto, la enfermedad es similar a la varicela. Cabe una confusión diagnóstica con el eccema posvacunal, que se presenta en condiciones similares, o sea después de la vacunación contra la viruela.

g) Meningoencefalitis herpética.- Es una manifestación grave de infección primaria por virus del herpes, que llega a poner en peligro la vida con frecuencia, los signos neurológicos indican que existen lesiones cerebrales localizados en la región temporoparietal de la corteza cerebral la mortalidad es alta; no es raro que los pacientes que sobreviven sufran secuelas permanentes de tipo psíquico, psicomotor, motor solamente o epiléptico. En ocasiones aparecen meningitis sin que esté afectado el encéfalo, y en casos todavía más raros, puede haber encefalitis sin signos de meningítis. Se calculó que de 5 a 7% de todas las meningítis asépticas podrían ser causadas por el virus del herpes.

h) Herpes neonatal.- Se presenta en los niños infectados con el virus del herpes simple de tipo 2, por contacto con lesiones herpéticas a su paso por el canal del parto, o por infección transplacentaria, presentan entonces herpes neonatal. Esta enfermedad puede ser leve, o adquirir características de padecimiento grave generalizado. Habitualmente, el herpes del recién nacido significa que no hubo transmisión de la IgG de origen materno. Los niños prematuros cuya inmunización es insuficiente, sufren con más frecuencia la variedad general grave de enfermedad (herpes visceral), que los niños a término. El herpes visceral del recién nacido es una infección fulminante, con fiebre, virémia y lesiones necróticas de hígado, bazo, pulmones, suprarrenales, riñón y cerebro. Los niños que sobreviven son pocos y presentan siempre daño cerebral permanente.

i) Herpes simple recurrente. - Aunque las infecciones herpéticas primarias, aparentes o no, suelen ir seguidas de la producción de anticuerpos específicos, el virus del herpes puede persistir en forma latente, para ser reactivado más tarde por diversos estímulos inespecíficos. En algunos individuos estos ataques recurrentes siguen a una exposición prolongada a la luz solar o al calor; en otros casos el fenómeno desencadenante puede ser un episodio febril, una alteración respiratoria o digestiva, un traumatismo, o el simple agotamiento. Finalmente también pueden predisponer al herpes recurrente la menstruación, los transtornos emocionales y el embarazo. Las lesiones del herpes recurrente son generalmente benignas, pero muy dolorosas, y tienden a presentarse repetidamente; estas recurrencias muchas veces afectan el mismo lugar que la infección primaria sintomática, o a veces subclínica. En la mayor parte de los casos, las lesiones que corresponden a reactivación del virus latente revisten la forma de un herpes labial, también conocido como ampollas de fiebre o fuegos. La zona o las zonas afectadas se vuelven eritematosas y son asiento de una sensación de ardor, comezón u hormigueo varias horas antes de que aparezcan las vesículas típicas frágiles y transparentes. Estas vesículas no tardan en romperse, dejando escapar un líquido seroso, que forma una costra amarilla al secar. Estas erupciones curan sin dejar cicatrices al cabo de algunos días o una semana, salvo si hay infección bacteriana secundaria.

j) Herpes generalizado recurrente y meningoencefalitis recurrente. - Son padecimientos raros, pero que pueden presentarse durante la fase de convalecencia

de un eccema herpético o de una encefalitis herpética primaria. Una variedad más frecuente de infección recurrente grave es la que sigue a una queratoconjuntivitis herpética primaria; entonces, la complicación más frecuente es la aparición de una cicatriz permanente en el estroma, con pérdida de la agudeza visual.

b) MANIFESTACIONES CLINICAS ORALES.

La forma primaria del herpes simple es una infección generalizada, que en los niños puede producir manifestaciones clínicas graves y aún la muerte en algunos casos. La temperatura puede elevarse 40.5°C y a veces produce deshidratación, encefalitis. En los pacientes adultos la enfermedad secundaria, en general, cura espontáneamente. El síntoma principal es la sensación de quemadura y prurito en una área localizada, en la cual aparecen vesículas unas cuantas horas después. Por lo general en las uniones mucocutáneas. Las vesículas son múltiples, en disposición de ramillete, varían en tamaño y aparecen en los labios, encía, mucosa bucal, paladar blando, faríngе y es menos frecuente en el paladar duro, observadas después de infiltraciones anestésicas, con el aspecto de erociones en arcos de círculo. También puede presentarse una queratitis recurrente provocada por el virus de herpes simple.

Las vesículas se rompen en un período de 24 a 48 horas dejando una úlcera irregular y poco profunda, con base amarilla y necrótica, que puede infectarse secundariamente y rodearse de una zona hiperémica. Las úlceras sanan, sin dejar cicatriz, en 7 a 10 días. Las úlceras bucales pueden ser tan dolorosas que el paciente está incapacitado para comer y beber, se deshidrata y además presenta sialorrea, adenopatía, mal estado general, hemorragia gingival, y halitosis con lo que se debilita aún más.

Lo que se ha mencionado anteriormente, son las características generales del herpes simple en boca. Ahora nos concretaremos a describir en - forma más detallada, las manifestaciones clínicas - más importantes en cavidad oral.

e) Herpes labial.- El herpes labial, también llamado "herpes febril", se caracteriza por la aparición de una erupción vesicular en la piel contigua al bor de bermejo o en el propio borde bermejo. La mayor parte de la población adulta ha sufrido una infección herpética, que a veces a sido asintomática. -- Es posible que el virus del herpes simple se halle "latente" en una región determinada y que las vesículas aparezcan cuando el enfermo se encuentra, - con sus defensas naturales disminuídas.

Se ha publicado que las infecciones recidivantes por herpes simple son tres veces más frecuentes en un grupo de enfermos febriles, que en un grupo control de individuos no febriles. Recientemente se ha demostrado un mayor predominio del herpes labial recidivante, en las personas con úlceras aftosas recidivantes, en comparación con el índice - de herpes labial recidivante en la población en general. El brote de herpes labial va precedido de una sensación urente o una neurálgia leve en la región - afectada.

b) Gingivoestomatitis herpética.- Se origina una gingivoestomatitis herpética cuando el virus del herpes simple afecta a la mucosa bucal, a menudo suele - diagnosticarse erróneamente de gingivitis necrosante aguda. Sin embargo, la gingivoestomatitis herpética no se halla asociada, como la gingivitis ne--

crosante aguda, a destrucción de las papilas interdentarias o de la encía marginal. La gingivoestomatitis herpética, que es una enfermedad bastante común, se observa por lo general en niños comprendidos entre los 2 y 4 años de edad. El período de incubación es de una semana aproximadamente. La enfermedad se caracteriza por la súbita aparición de fiebre ligera, malestar general, linfoadenopatía regional y lesiones bucales. Estas lesiones consisten en una ostensible gingivitis aguda y pequeñas vesículas que aparecen en otro lugar de la mucosa bucal. La gingivitis, que afecta tanto a la encía marginal como a la adherida, está caracterizada por unas encías de color rojo encendido y tumefactas. Con frecuencia la encía marginal aparece revestida por un exudado serofibrinoso. A veces los elementos labiales dan lugar a la formación de una costra.

Las lesiones orales suelen curar en el curso de 10, a 14 días. En cierto número de casos aparecen infecciones ungueales a consecuencia de la autoinoculación del virus por mordedura de las uñas.

En varios países se han publicado epidemias de gingivoestomatitis herpética; algunas de ellas han ocurrido en nosocomios. La mayoría de las epidemias son de carácter benigno, aún cuando se han descrito brotes epidémicos con un porcentaje de mortalidad sorprendentemente elevado debido al desarrollo de encefalitis. En cierto número de estos casos la autopsia ha revelado una infección generalizada por el virus del herpes simple.

Como norma general cabe esperar que el curso de la infección herpética sea más grave cuando la población afectada está mal nutrida. En algunos países que se hallan todavía en fase de desarrollo, la prevalecencia de la gingivoestomatitis herpética es bastante elevada y a menudo, se halla asociada a una gingivitis necrosante aguda sobreañadida. La enfermedad no queda en modo alguno limitada a niños entre 2 y 4 años de edad. En un estudio reciente, se han observado en 164 casos de adultos con una edad media de 31 años. No obstante, se han publicado recientemente algunos casos con una forma intraoral recidivante de infección por virus de herpes simple, en los cuales las lesiones estaban localizadas y los enfermos no presentaban un estado patológico agudo.

HISTOPATOLOGIA:

En la base de la vesícula se observan debeneración epitelial y células epiteliales tumefactas, con múltiples núcleos, o células gigantes del tipo virus. Ocasionalmente se encuentran cuerpos eosinófilos intranucleares de inclusión. La dermis por debajo de las vesículas, muestran infiltración de leucocitos polimorfonucleares neutrófilos, algunos linfocitos y monocitos. La prueba positiva de Tzanck que dan estas lesiones, se deben a las células gigantes multinucleadas. Las células afectadas manifiestan distención globulosa citoplásmica. Al principio de la infección, los nucleolos del epitelio infectado aumentan de tamaño y se dispersan, siendo substituídos luego por un cuerpo de inclusión basófilo formado por DNA, RNA y proteínas no histónicas. Esta inclusión crece entonces hasta que ocu

pa todo el núcleo al cabo de 6 a 10 horas después de ocurrir la infección, más tarde se contrae y presenta propiedades eosinófilas de tinción. La inclusión eosinófila así formada es típica y se halla rodeada por un halo de coloración clara. Se observan dos tipos de células gigantes, cada una asociada con una cepa viral determinada. Una forma pequeña, multinuclear, aparece al ocurrir una interrupción en la mitosis durante la metafase; la mitosis alterada termina sin que ocurra división citoplásmica. Las grandes células gigantes sicitiales resultan de la fusión de células no infectadas contiguas con una célula infectada.

c) DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.

Buen número de entidades nosológicas - específicas adoptan forma de vesícula, ampollas o - de lesiones descamativas de la mucosa bucal y va— rias de ellas plantean problemas diagnósticos difí-- ciles desde el punto de vista clínico y de laborato— rio, ya que muestran muchos caracteres en común. Las lesiones vesiculoampollosas y erosivas pueden - ser producidas por virus, agentes físicos y quími-- cos, factores hereditarios, alergénos y sansibilidad a drogas. Además, en un número importante de en fermedades con estos caracteres se desconoce la - etiología. Como quiera que muchas vesículas y am pollas, por lo menos en la cavidad bucal, se rom— pen poco después de su formación, a menudo sólo - se observa una superficie erosionada. Cabe intentar en casos sospechosos de gingivitis descamativa cró nica o de pénfigo, inducir la formación de ampollas o la descamación por frotamiento de la mucosa.

Constituyen observaciones importantes - el número, distribución y duración de las lesiones, así como la edad al comienzo de la enfermedad. -- Las lesiones pueden ser solitarias o múltiples con - afección o sin ella de otras superficies mucosas - (conjuntiva, mucosa genital) y piel. Procede deter minar el carácter de la mucosa intacta en torno a - la lesión ya que puede sugerir la presencia de un - agente específico, como por ejemplo virus, si es - eritematosa, o de una enfermedad dermatológica ge neralizada si su color es normal.

Ahora mencionaremos algunas de las le- siones más frecuentes de la mucosa oral, con las -

que se puede llegar a confundir, en el momento de la elaboración del diagnóstico, con las lesiones producidas por el virus del herpes simple:

a) GLOSOPEDA. - (fiebre epizootica) enfermedad más frecuente en bovinos, es trasmitida - ocasionalmente al hombre. Después de un período de incubación de 2 a 5 días se queja el paciente de fiebre, cefalea y sialorrea. A estos síntomas sucede en pocos días vesículas en diversas regiones de la boca, en las palmas de las manos y plantas de - los pies. A veces son invadidas otras superficies - mucosas. Las vesículas mucosas aumentan de tamaño, y se rompen dejando áreas irregulares erosionadas.

La fase aguda con fiebre persiste durante una semana o más, después de lo cual las lesiones curan gradualmente durante un período adicional de dos semanas. El diagnóstico se basa en los - hallazgos clínicos, antecedentes de exposición y empleo de cultivos. El tratamiento es por lo tanto -- fundamentalmente sintomático.

b) HERPANGINA. - padecimiento causado por un virus del grupo A coxsackie, la herpangina - es una enfermedad relativamente frecuente en niños pequeños, que ocurre a menudo en brotes epidémicos moderados durante los últimos meses del verano. Los síntomas prodrómicos consistentes en fiebre, trastornos intestinales cefalea y disfagia preceden a la aparición de vesículas diminutas en el paladar blando, faringe y ocasionalmente lengua. Estas vesículas se rompen pronto dejando pequeñas úlceras en miniatura con bordes eritematosos pareci-

dos a petequias. El cuadro clínico es casi igual - al de la gingivoetomatitis herpética primaria, salvo por su diferente distribución anatómica. En ocasiones quedan afectados varios niños de la misma familia al mismo tiempo. Aunque se produce inmunidad duradera a una cepa específica de virus coxsackie,- el mismo individuo puede desarrollar varias veces - la enfermedad después de exposición a otras cepas.

c) HERPES ZOSTER (ZONA).- esta enfermedad suele localizarse en la piel sobre territorio de distribución de los nervios raquídeos sensitivos intercostales. A veces se observan otras localizaciones cutáneas, así como en la mucosa bucal,- en ocasiones sobre la zona de distribución de la rama sensitiva del nervio trigémino. El síntoma principal del herpes zoster es el dolor seguido por el - desarrollo de vesículas diminutas sobre los receptores terminales delnervio sensitivo en la piel o mucosa. En la boca, las vesículas se rompen rápidamente convirtiendose en úlceras. Puede ser muy molesto el dolor postherpético. En las situaciones habituales es fácil diferenciar entre el herpes zoster y el herpes simple. El herpes zoster es neurotrófico, las lesiones son múltiples, tiende a ser unilateral y no es recurrente.

Por otra parte, el herpes simple se presenta en forma de lesiones solitarias, afecta la piel y las mucosas (ocurre a menudo alrededor de los - orificios), puede ser bilateral y es recurrente. No se conoce tratamiento específico alguno para el herpes zoster y las infecciones curan sin dejar cicatríz residual.

d) ERITEMA MULTIFORME. - en esta — enfermedad son afectadas la piel y mucosas. Se observa principalmente en adultos jóvenes y quizá represente una respuesta de hipersensibilidad o alergia, aunque no puede descartarse la etiología viral. Con frecuencia, los enfermos proporcionan antecedentes de una infección viral previa o de una exposición a una serie de drogas incluyendo salicitados o ciertos antibióticos. En principio, aparecen máculas eritematosas que se convierten en vesículas o ampollas para romperse pronto dejando una superficie sangrante. Las lesiones bucales suelen descubrirse después de la rotura de las vesículas y se aprecia en las mismas descamación o una superficie eritematosa descarnada con borde también eritematoso (lesiones en "blanco de tiro" o "lirio"). Las lesiones de la piel, principalmente de los labios resuman un exudado claro y finalmente se forman costras sobre la superficie. Las lesiones bucales suelen suceder a las cutáneas. El tratamiento del eritema multiforme y de sus variantes (sindrome de Stevens Johnson, sindrome de Behcet, y sindrome de Reiter) es en esencia sintomático. El uso de esteroides puede mejorar la fase inflamatoria de las reacciones. Ocurre curación sin formación de cicatriz y dura esta enfermedad unas cuantas semanas.

e) GINGIVITIS DESCAMATIVA CRONICA (GINGIVOSIS). - se observa en individuos aparentemente sanos de todas las edades, la gingivitis descamativa crónica se observa con más frecuencia en mujeres en la edad de la menopausia. Esta enfermedad erosiva puede afectar la encía libre y fijar o extenderse a otras lesiones de la mucosa por lo —

cual se le denomina estomatitis. Esta enfermedad adopta la forma de áreas rojas descarnadas irregulares en las encías libre y fija. En algunas áreas, puede verse una superficie blanca que representa — los residuos del epitelio descamado. El diagnóstico se basa en la distribución de las lesiones y en la - presencia de (signo de Nikolsky positivo) que al fro te de la encía con el dedo o la proyección de aire - comprimido con una jeringa, suele bastar para desprender el epitelio del tejido conectivo subyacente. - El enfermo se queja de zonas de hipersibilidad en - la mucosa. Se observan en pacientes con bocas limpias y bien cuidadas. No parece guardar relación - con irritaciones locales aunque hay la posibilidad de transtornos nutricionales u hormonales. El tratamiento es esencialmente sintomático, su pronóstico es incierto. Puede ocurrir recuperación espontánea o persistir la enfermedad durante muchos años.

f) PENFIGOIDE (PENFIGO MUCOSO BENIGNO). - ésta rara enfermedad suele observarse — en forma de superficies erosionadas sangrantes que en principio aparecen como vesículas o ampollas. - Queda limitada esta afección a las mucosas y conjuntivas. Aunque puede persistir durante años, el pronóstico de este padecimiento es más favorable que - el del pénfigo, no apareciendo lesiones cutáneas en ninguna de sus etapas evolutivas. La terapéutica tópica con esteroides puede controlar pero no prevenir o eliminar la enfermedad.

g) PENFIGO. - Es relativamente raro y se caracteriza por formación de ampollas en cualquier parte de la piel, mucosa de la cavidad oral, - garganta o genital. Las lesiones bucales pueden --

preceder a las lesiones cutáneas en varias semanas o meses. Las ampollas tensas y repletas de líquido pueden romperse por presión enérgica o frote de la mucosa. En los frotes citológicos del material obtenido de una vesícula intacta se observan células de Tzanck características de enfermedades vesiculares. La biopsia de una lesión temprana muestra la presencia de una hendidura suprabacilar del epitelio con formación de una vesícula intraepitelial. Generalmente responde al tratamiento con esteroides.

h) EPIDERMOLISIS AMPOLLAR. - se caracteriza esta rara enfermedad hereditaria por la formación de ampollas en piel y mucosas después de traumatismos a menudo leves.

En el tipo más leve de la enfermedad la curación no se acompaña de cicatriz. En los más graves se forman cicatrices atróficas y mutilantes. El tipo simple puede mejorar en la pubertad, mientras que la epidermólisis distrófica sigue un curso progresivo e invade también boca y faringe. El tratamiento odontológico de estos pacientes es sumamente difícil ya que la aplicación inadvertida de presión sobre los labios y tejidos bucales producen lesiones ampollares o úlceras. No existen tratamiento definitivo.

i) ESTOMATITIS MEDICAMENTOSA. - es la reacción indeseable de la mucosa de la boca a drogas administradas. Pueden ocurrir reacciones de este tipo por toxicidad inherente de la droga, intolerancia o indiosincrasia a la misma o por desarrollo de una respuesta alérgica. Las reacciones tisulares observadas son sumamente variables, pue-

den observarse según la naturaleza del agente causal y la respuesta individual, y van desde lesiones eritematosas, vesículas, ampollas, erosiones, úlceras, infecciones micóticas secundarias, hiperplasia hasta lesiones granulomatosas. Además de las lesiones bucales, ocurre invasión de otros tejidos y sistemas orgánicos, especialmente piel y sistema hematopoyético. Los caracteres generales útiles para el diagnóstico son: aparición brusca de las lesiones; invasión frecuente de otros tejidos y sistemas; antecedentes de otras alérgias; aparición de lesiones después de administrar la droga sospechosa.

j) ESTOMATITIS VENENATA.- la reacción local producida por drogas u otras sustancias al tomar contacto directo con los tejidos de la boca recibe el nombre de estomatitis venenata. El agente puede causar lesión local directamente debido a su naturaleza física, química o tóxica o inducir una respuesta alérgica. El diagnóstico se basa en esencia en antecedentes de exposición al agente sospechoso antes de la aparición de las lesiones y después de descertar otras entidades morbosas específicas. El tratamiento es la eliminación del agente sospechoso.

k) ULCERAS.- constituye hallazgo frecuente en la práctica odontológica diaria la pérdida de continuidad del epitelio de cubierta de la mucosa bucal.

Sea cual sea su causa, la exposición de tejido conectivo subyacente causa inflamación con exudación de líquidos tisulares y acúmulo de exuda-

do fibrinoso en la superficie. Este exudado aparece como una película blanquecina que al desprender la deja al descubierto una superficie sangrante. Con fines de diagnóstico diferencial, cabe establecer la distinción clínica entre úlceras y otros padecimientos caracterizados por pérdida del epitelio de cubierta, como por ejemplo, erosiones, vesículas y ampollas. Aunque estas últimas lesiones pueden aparecer como úlceras en el momento de la exploración la historia y el examen clínico generalmente establecen su naturaleza básica. Además, las tumefacciones y tumoraciones pueden ulcerarse después de traumatismos, incluso mínimos, infección secundaria o interferencia con el aporte sanguíneo. Constituyen ejemplos típicos de éstas últimas lesiones el carcinoma epidermoide y los tumores malignos de las glándulas salivales, principalmente en el paladar duro. Se definen las úlceras como "llagas" abiertas. Puede ocurrir pérdida de la integridad del epitelio escamoso estratificado de cubierta después de traumatismos o de necrosis tisular inducida por agentes infecciosos o cuerpos extraños. La valoración clínica de la úlcera debe tomar en cuenta las características macroscópicas de la misma y de la mucosa circundante, así como la naturaleza del tejido subyacente. La historia clínica puede brindar datos importantes y debe revelar la duración episodios previos de lesiones similares, antecedentes de alergia o de reacciones de hipersensibilidad, enfermedades concomitantes, terapéutica medicamentosa, radioterapia previa y el estado general de la salud del paciente.

Interesa registrar los síntomas actuales, en particular el carácter del dolor, parestesias, --

transtornos funcionales o síntomas prodrómicos. Estos rasgos más el carácter de la úlcera propiamente dicha, pueden sugerir un diagnóstico presuntivo.- Interesa también determinar el espesor del exudado fibrinoso y la facilidad con la cual se desprende el tejido subyacente. Por ejemplo, la pseudomembrana de la gingivitis seudomembranosa se despega fácilmente de la superficie dejando un tejido de color — rojo descarnado con sangre rezumante.

Cabe a menudo estimar el carácter de - la reacción tisular, si es posible desprender fácilmente el exudado a partir del tejido conectivo subyacente. El tejido de granulación en trance de organización situado debajo es blando, rojo brillante con- una superficie finamente granulada. Por otra parte, si el desprendimiento del exudado fibrinoso revela - la presencia de necrosis tisular adicional, cuerpo - extraño o pus, es probable exista un proceso infeccioso o inflamatorio específico.

Debe examinarse con el mayor cuidado - el carácter del tejido que rodea la úlcera propia- - mente dicha. Como es sabido, buen número de infecciones bacterianas producen grados variables de eritema y edema en la membrana mucosa circundante. Las infecciones virales en particular, dan origen a un halo rojo brillante en torno a una ulceración central relativamente pequeña. Los bordes de la úlcera, especialmente de las antiguas son casi - siempre elevados y presentan un borde enrollado. - Estos rasgos son característicos del carcinoma epidermoide y de otras úlceras crónicas. Semejante - respuesta constituye o representa una tentativa del - epitelio para proliferar y cubrir la superficie ex- -

puesta del tejido conectivo. Si disminuye el potencial reparador o despliegan todavía actividad el agente infeccioso, cuerpo extraño, neoplasia u otra causa, no se producirá reepitelización.

Para complementar el diagnóstico se puede recurrir al aislamiento del virus: el virus puede ser recuperado a partir de los tejidos que muestran lesiones herpéticas (piel, conjuntiva, mucosa oral y genital o cerebro). Puede también encontrársele en la faringe en la saliva y en las heces. En la infección primaria es posible encontrar el virus en la faringe durante dos o tres semanas, y durante un lapso similar en las heces. Como en ocasiones es posible aislarlo a partir de la faringe de portadores aparentemente sanos, el aislamiento del virus del herpes no es por sí mismo suficiente evidencia como para considerar a este virus como el agente etiológico de la enfermedad cuyo diagnóstico se intenta establecer. Para el aislamiento del virus se hace uso de la inoculación de cultivo de tejidos, de la membrana carioalantoidea del embrión de pollo (de 12 días de edad), o bien de la córnea del conejo. La aparición de los cuerpos de inclusión intranucleares característicos de las células de los cultivos o bien de las placas características en la membrana carioalantoidea, o la aprición de una opacidad en la córnea, sugieren todos ellos la presencia del virus del herpes. La identificación del agente aislado como virus del herpes queda establecida al demostrar la presencia de inclusiones intranucleares en las piezas histológicas, así como por neutralización del virus por antisueros específicos antiherpes. Cuando se emplean cultivo de tejidos, es posible hacer un diagnóstico provisional, 24 horas des-

pués de haberse recibido la muestra en el laboratorio.

Serología: la determinación cuantitativa de anticuerpos puede llevarse a cabo mediante pruebas de neutralización en la membrana carioalantoidea del embrión de pollo (método de la cuenta de placas), o bien en ratones o en cultivos de tejidos. A partir de membranas carioalantoideas infectadas, es posible preparar un antígeno soluble fijador del complemento, de tamaño considerablemente menor que la partícula misma del virus. Puede emplearse el antígeno soluble del virus del herpes para poner de manifiesto la hipersensibilidad dérmica de las personas previamente infectadas. Existe una buena correlación entre la hiperensibilidad cutánea y la presencia de anticuerpos en el suero.

Durante los primeros días (del cuarto al quinto) a partir de la infección primaria, aparecen anticuerpos neutralizantes y fijadores del complemento los cuales alcanzan los títulos máximos aproximadamente en 2 a 3 semanas. Es posible conservar estos anticuerpos de por vida, quizás como resultado de las estimulaciones repetidas representadas por las infecciones recurrentes con el virus. Para establecer el diagnóstico es indispensable demostrar un aumento en el título de anticuerpos; la presencia de anticuerpos en una muestra aislada del suero es de poco valor, ya que la mayoría de los adultos tienen anticuerpos en la sangre prácticamente todo el tiempo.

PROCESO CON LESIONES ELEMENTALES DE CONTENIDO LIQUIDO

(Pústulas, ampollas y vesículas de la mucosa bucal, ordenadas según sus causas)

- (I) Mecánicas
  - Traumatismo por cepillo de dientes
- (II) Físicas
  - Quemaduras
    - Calor
    - Frío
  - Radiaciones
- (III) Químicas
  - Cáusticos
- (IV) Tóxicas
  - Antipirínides
  - Yódides, etc.
- (V) Infecciosas
  - Bacterianas
    - Impétigo
  - Virósicas
    - Varicela
    - Herpes simple y zona
    - Erupción variceliforme de Kaposi
    - Glosopeda
    - Mononucleosis infecciosa
- (VI) Malformativas
  - Epidermólisis ampollar
- (VII) Carenciales
  - Pelarga
- (VIII) Vasculosanguíneas
  - Hemoflictenosis bucal
- (IX) Nerviosas
  - Alcoholización del nervio trigémino
- (X) Desconocidas
  - Dermatosis Ampollares
    - Pénfigos
    - Duhring verdadero
    - Parapénfigo
    - Parapenfigoide benigno de mucosa (Lever)
  - Dermatosis accidentalmente ampollares
    - Liquen rojo plano
    - Lupus exantemático
- (XI) Patogenie Alérgica
  - Eritema multiforme o poliformo
  - Eczema

PATOGENIA DE VESICULAS, AMPOLLAS Y VESICULO-PUSTULAS

(I)

AMPOLLA POR DESPEGAMIENTO ENTRE CORION Y EPITELIO

- Edema o infiltrado subepitelial
  - Duhuring y variedades
  - Epidermólisis ampollar
- Necrosis epitelial: eritema polimorfo

(II)

AMPOLLA POR DESTRUCCION O ARRANCAMIENTO DE LA CAPA BASAL

- Destrucción: quemaduras
- Arrancamiento: traumatismo tangencial

(III)

AMPOLLA POR DEGENERACION HIDROPICA DE LA CAPA BASAL

- Liquen plano
- Lupus eritematoso (ampollar)

(IV)

AMPOLLA SUPERFICIAL POR INVASION MICROBIANA

- Impétigo

(V)

AMPOLLA POR ACANTOLISIS

- Pénfigos

(VI)

VESICULAS POR ESPONGIOSIS Y VESICULIZACION PRIMORDIAL

- Eczema atópico o constitucional
- Dermatitis por irritantes primarios

(VII)

VESICULAS Y VESICULO-PUSTULAS POR DEGENERACION BALONIZANTE Y DEGENERACION RETICULAR

- Varicela
- Herpes simple
- Zona
- Viruela
- Vacuna

d) DURACION Y CURSO DE LAS LESIONES VESICULARES.

Como nuestro tema es el virus del herpes simple haremos incapié en las lesiones que este trae consigo.

El típico herpes simple constituído por pequeños grupos de ampollitas, que se localizan principalmente en los labios (herpes labial), ángulo de la boca, orificios de la nariz y órganos genitales, pero en realidad puede presentarse en cualquier parte del cuerpo. La zona de la piel afectada aparece en primer lugar enrojecida, brotando seguidamente pequeñas vesículas superficiales que pueden alcanzar el tamaño de una lenteja y cuyo contenido turbio puede infectarse rápidamente. El enfermo aqueja picores, quemazón de la piel, sensación de tirantes y a veces, decaimiento. En el transcurso de una semana, las ampollitas generalmente se secan, dando lugar a costras que, al desprenderse, originan flecos rojizos que van palideciendo paulatinamente. Con frecuencia los ganglios linfáticos correspondientes se hacen dolorosos y se inflaman. Debido al brote de las vesículas, la mucosa de la boca puede infectarse, apareciendo unas pequeñas heridas abiertas denominadas aftas, que con frecuencia suelen ser muy dolorosas.

El herpes simple es una enfermedad muy extendida generalmente no peligrosa, de larga duración, más del 60% de los individuos contagiados permanecen durante años como portadores del gérmen. El primer contagio suele realizarse durante el primero y quinto año de vida, el contagio se rea

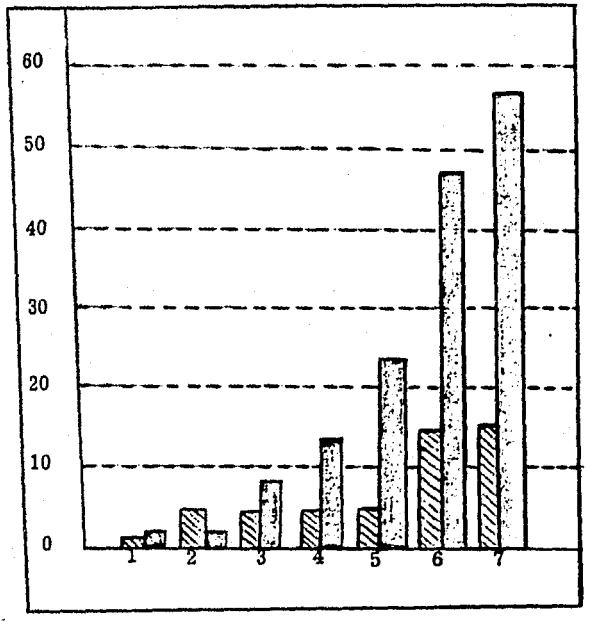
liza generalmente por flügge y a veces, por contacto directo (beso).

La infección toma lugar en muchos casos durante los primeros pocos meses de vida mientras el pequeño no se encuentra protegido por los anti-- cuerpos de su madre, en tales circunstancias la infección primaria es subclínica y no produce una enfermedad visible, viene a ser susceptible la enfermedad clínica con el primer encuentro con el virus, una vez establecido el contacto, se puede manifes-- tar clínicamente como la gingivoestomatitis herpética y ocurre por lo general en niños entre los 6 meses y los 5 años de edad.

VALORACION ESTADISTICA

De la duración del herpes simple realizada en dos grupos de pacientes; el primer grupos habiendoseles administrado un fármaco y al segundo grupo un placebo.

PORCENTAJE ACUMULATIVO DE PACIENTES CURADOS



DIAS

INOSIPLEX

PLACEBO

Estudio clínico de los efectos de inosiplex sobre infecciones del herpes virus (herpes primario recurrente), fue realizado en 53 pacientes - (26 con placebo y 27 con la droga).

CAPITULO IV

a) TRATAMIENTO Y FARMACOS UTILIZADOS.

La terapéutica antibacteriana, virtualmente inexistente hasta 1935, avanzó en forma espectacular al introducirse el uso de las sulfonamidas y poco tiempo después, de la penicilina en la clínica. Desde entonces se ha multiplicado el número de drogas antibacterianas hasta llegar a la situación actual, en la que hay un medicamento eficaz para el tratamiento de prácticamente todas las enfermedades debidas a bacterias.

La terapéutica antiviral, había sido notoriamente limitada e ineficaz hasta hace muy poco tiempo. Esto es fácilmente entendible si se consideran las tres características de los virus:

1.- Los virus son parásitos intracelulares obligados. Esto hace necesario buscar drogas que difundan libremente hacia el interior de las células con objeto de alcanzar concentraciones inhibitorias o virucidas en el sitio de la infección viral. Es necesario, además, que la presencia intracelular de la droga no sea tóxica para la célula del huésped.

2.- Los virus son células incompletas constituídas unicamente por una capa externa protéica (la que incluso pierden al entrar en la célula del hués-

ped) y un cromosoma formado por - ácido desoxiribonucleico (DNA) o ácido ribonucleico (RNA). Este ácido - nucléico utiliza los sistemas metabólicos de las células infectada para - abastecerse de energía y para replicarse. Por lo tanto todo intento de interferir con el metabolismo del virus es en realidad una agresión al - metabolismo del huésped.

3. - Los ácidos nucléicos de los virus - son muy semejantes a los del resto de los seres vivos. Esto hace muy - difícil encontrar drogas que afecten la síntesis o la estructura del DNA- o RNA viral, sin producir el mismo efecto sobre las núcleoproteinas del ser vivo infectado.

A pesar de esas dificultades la terapéutica antiviral no es completamente inexistente. Se -- cuenta con tres clases de recursos para la prevención y el tratamiento de las enfermedades por virus:

a) las vacunas y los antisueros
b) el interferón y sus inductores
c) los antimetabolitos y análogos de los ácidos nucléicos.

a) Vacunas y antisueros. - hay un buen número de - vacunas antivirales. Todas ellas, por supuesto tienen valor preventivo pero carecen de valor curativo. La vacuna contra la viruela ha tenido tal éxito que-

en muchos países del mundo ya no se conoce la enfermedad. Las vacunas contra la poliomielitis, el sarampión, la rubéola y la parotiditis epidémica confieren un alto grado de protección, si bien ninguna de las enfermedades correspondientes ha sido completamente erradicada. La vacuna antirrábica ha demostrado su enorme utilidad en la prevención de la rabia en sujetos expuestos a ella, pero las complicaciones que produce (particularmente la mielitis transversa) no permiten su uso rutinario en sujetos sanos no expuestos. La mayor parte de las enfermedades virales del humano son privativas del mismo. Por esta razón y por la escasa mortalidad de estas enfermedades, no se han preparado sueros hiperinmunes en animales para su prevención o tratamiento. En el caso particular de la rabia si se ha preparado un suero hiperinmune en caballo y se recomienda su uso en personas con mordeduras profundas o en la cara, inflingidas por un animal desconocido o rabioso. Por otra parte, se pueden prevenir o atenuar algunas enfermedades virales con gamaglobulina humana o con suero de pacientes convalecientes de la misma. Para usar la gamaglobulina humana hay que recordar que esta se obtiene de una mezcla de sueros de donadores sanos. Por esta razón sólo es útil frente a enfermedades virales muy frecuentes. Se ha demostrado la utilidad de la gamaglobulina humana para prevenir el sarampión, la rubéola y la hepatitis infecciosa. Es menos útil en la prevención de la parotiditis epidémica y probablemente no es útil en enfermedades por herpesvirus, rinovirus, virus Echo y Coxsackie, ni en la fiebre amarilla, la hepatitis de suero homólogo (tipo B), la rabia y la influenza.

Los procedimientos de inmunización no son aplicables universalmente por la gran cantidad de cepas virales, la aparición de mutantes y la posible antigenicidad.

b) Interferón e inductores del interferón.- el interferón es una proteína inducida en células de mamíferos por la presencia de virus en ellas. Su acción antiviral se debe a que impide la replicación del virus en el interior de la célula que lo produce, así como en cualquier célula que lo recibe. Su acción es inespecífica, en el sentido de que el interferón inducido por la presencia de un virus es igualmente capaz de detener el crecimiento de ese virus o de cualquier otro. En este hecho se basa la inmunidad relativa de los pacientes con una infección viral frente a otra cualquiera.

Todo esto haría que el interferón fuera la sustancia ideal para prevenir y para curar enfermedades virales. Desgraciadamente, el interferón no es específico en cuanto a su sustrato (el virus) pero si es específico de especie: el interferón producido por células de conejo solamente protege al conejo, el producido por células humanas solo al humano, y así sucesivamente.

Así pues no se puede pensar en obtener interferón de alguna fuente animal para tratar enfermedades virales en el humano. Actualmente se investiga la posibilidad de producir cantidades apreciables de interferón, infectando células humanas en cultivo de tejidos, pero parece poco probable que se obtenga los suficiente para su uso clínico en un futuro previsible. Al igual que en la inmunización-

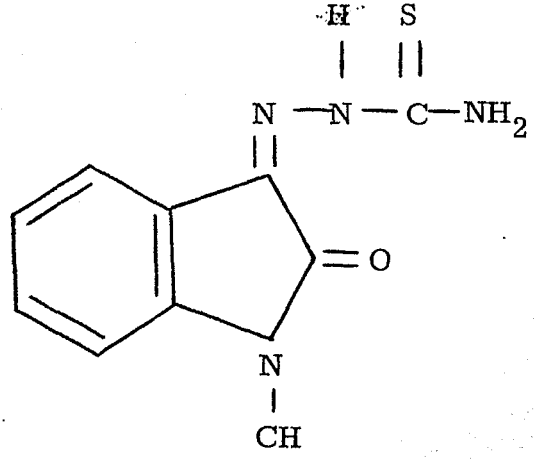
la cual se puede hacer en forma activa o pasiva, - el interferón se puede administrar en forma pasiva, pero también se puede inducir en forma activa. La lista de los inductores de interferón es ya muy larga. Aparte de los virus vivos, se puede inducir la producción de interferón con virus muertos (Chlamydias, rickettsias, bacterias y protozoarios), con extractos de microorganismos que contengan RNA de - dos cadenas, con fitohemaglutinina y con polianiones sintéticos. Es imposible usar la mayor parte de -- estos inductores de interferón en animales vivos, - por su toxicidad (letalidad, pirogenicidad y embriotoxicidad) y por su antigenicidad (que al llevar a la producción de anticuerpos contra ellos, hace que se desarrolle tolerancia).

El más prometedor de los inductores -- para su eventual uso en la clínica, es un polímero sintético de inosina y citosina (poli I:C) el poli I:C de momento aún es demasiado tóxico para ser usado en humanos, pero se trabaja actualmente en su - purificación y se prevee su aplicación clínica en el tratamiento de enfermedades por virus en un futuro no muy distante.

c) Antimetabolitos y análogos de ácidos nucléicos. — hay un gran número de drogas que tienen efecto antiviral en algún modelo experimental, particularmente en células infectadas en cultivos de tejidos. Desgraciadamente la mayoría de ellas son tóxicas, tienen- una actividad muy débil in vivo, espectro de actividad reducido, corta duración de protección. Quedan, hasta el momento solamente cuatro sustancias que - se pueden utilizar en el humano: a) la metisazona: b) la idoxuridina: c) la amantadina y d) la isoprino-

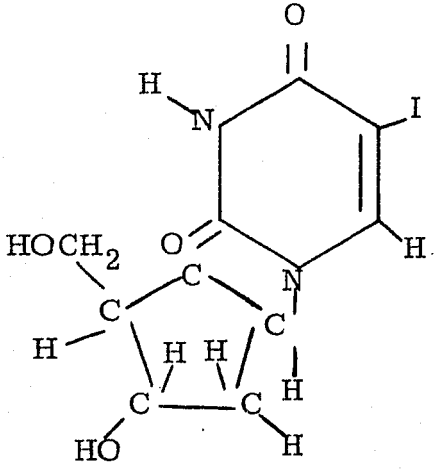
sina.

a) La metisazona.- (N-metilisatin-beta - tiosemicarbazona), es la única tiosemicarbazona - que se ha podido utilizar en el humano, a pesar de que muchas sustancias de este grupo tienen activi-- dad antiviral in vitro. Su efecto se observa única-- mente sobre los virus del grupo de la viruela. A - las dosis de 3 gramos que se puede repetir una vez 8 a 10 horas más tarde, se le ha encontrado eficaz en la prevención de la viruela y en el tratamiento - de las complicaciones sistémicas de la vacunación - antivariolosa. El efecto indeseable más importante - de la metisazona es el vómito, que se presenta en el 50% de los pacientes que la reciben. Las tiose-micarbazonas actúan sobre los virus en una etapa - tardía de su ciclo de crecimiento, afectando la sín-tesis de un antígeno protéico.



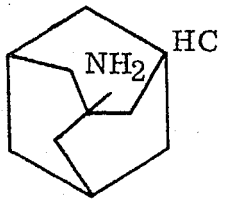
METISAZONA

b) Idoxuridina.- (5-yodo-2'-deoxiuridina) es un derivado de la uridina, esta sustancia tiene un efecto inhibitorio sobre los virus formados por DNA, más no sobre los que contienen RNA. La aplicación tópica de idoxuridina al 0.1% sobre las lesiones del herpes simple tienen un efecto benéfico indudable. En la queratitis herpética los resultados son constantes y predecibles, mientras que en el herpes simple de localización cutánea varían de acuerdo con el solvente utilizado y la frecuencia de aplicación. La idoxuridina carece de efectos sobre las lesiones del herpes zoster. Se ha intentado administrar idoxuridina parenteral a algunos pacientes con encefalítis por herpes virus, a dosis de 550 mg/kg, pero los efectos han sido dudosos y se ha observado hepatotoxicidad y depresión de la médula ósea, ambas transitorias. La idoxuridina se comporta como un análogo de la timidina, incorporándose en su lugar en el DNA.



IDOXURIDINA

c) La amantadina.- (clorhidrato de 1-ada mantinamina), es una sustancia antiviral de amplio-espectro in vitro. Sin embargo, in vivo solamente se ha demostrado su efecto sobre los virus de la - influenza y esto cuando la droga se administra an-- tes de la exposición al virus. A las dosis de 100- mg cada 12 horas en forma profiláctica puede ate-- nuar el curso clínico de la influenza. A la dosis - recomendada se observan hiperexcitabilidad, tem- - blor, ataxia, letargo o mareo en el 1 a 2% de los - pacientes tratados. La amantadina ejerce su acción antiviral interfiriendo con la penetración de los vi— rus a las células del mamífero.



AMANTADINA

d) La isoprinosina o metisoprinol.- (producto de condensación de ácido para-acetamidoben-- zoico, inosina y dometilamino-isopropanol, 3:1:3) - con acción antiviral tanto en modelos experimenta-- les como en el humano. Inicialmente se demostró- su acción contra el virus de la influenza en el ra-- tón. Más recientemente los estudios clínicos han -

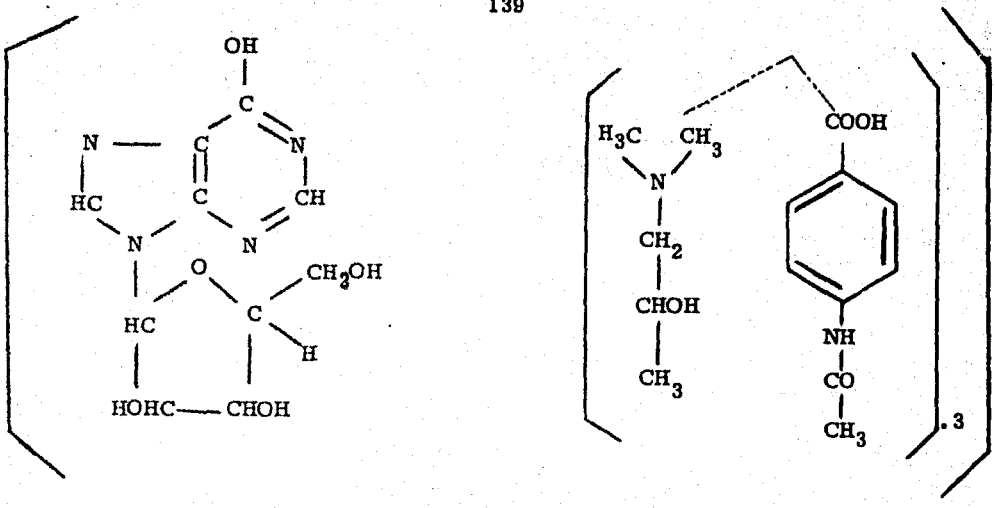
demostrado su eficacia terapéutica frente a los virus del sarampión, de la varicela, de infecciones respiratorias agudas, del herpes zoster, y de la hepatitis infecciosa, si bien no de la hepatitis por suero homólogo. Existe también informe aislado de una remisión en 48 horas en un caso de encefalítis por virus coxsackie B. El metisoprinol parece ser el primer medicamento antiviral capaz de curar una gran variedad de enfermedades virales en el humano. A la dosis recomendada de 30 a 60 mg/kg/día carece de efectos indeseables. La única anormalidad de laboratorio encontrada durante su uso es una elevación moderada y transitoria del ácido úrico, sin síntomas acompañantes. Se ha administrado, en un estudio clínico sostenidamente durante cuatro y medio meses, sin observar efectos indeseables.

El metisoprinol incrementa la formación de poliribosomas, aumenta la respuesta inmunecelular y humoral (induce la proliferación de linfocitos B y T), siendo factor de biosíntesis protéica y nucleoprotéica. Se ha especulado que su acción antiviral pueda ser debida a que conduzca la síntesis de RNA en una dirección favorable al metabolismo intermedio de las células del huésped y deleterea para la síntesis de elementos estructurales del virus.

Isoprinosine actúa acrecentando significativamente la respuesta inmune natural en contra de los antígenos virales infectantes, lo que provoca la desaparición usualmente rápida de los síntomas clínicos. Los linfocitos B y T sensibilizados pueden actuar directamente sobre el virus por medio de anticuerpos o sobre las células infectadas a través

de las sustancias mediadoras para el control de los padecimientos virales. Estas acciones se ven complementadas por el aumento de la fagocitosis, consecutivo a la estimulación de los macrófagos por factores solubles (linfoquinos).

La observación microcinematográfica mediante la técnica time-lapse de cultivos de tejidos infectados con herpes virus y protegidos con una dosis única de isoprinosine, demostró: 1) retardo en la aparición del efecto citopático en los cultivos protegidos con la droga mientras que en el cultivo no tratado la destrucción del monoestrato se inició a la séptima hora de la inoculación, haciéndose total al cabo de 24 horas. 2) incremento de la actividad fagocitaria de los macrófagos en los cultivos de tejido protegidos con isoprinosine.



ISOPRINOSINA

TRATAMIENTO DEL HERPES SIMPLE CON ISOPRINOSINA:

Material y Métodos.

Los pacientes fueron divididos en dos grupos: 1) Constituído por 32 sujetos con herpes simple y herpes progenital activos, estudiados según el método doble ciego, recibiendo 2 g. al día de isoprinosina o placebo, divididos en 4 tomas de 500 mg. Los frascos individuales fueron sorteados para evitar que el código fuera roto por el paciente o por el investigador. A cada paciente se le hizo historia clínica completa insistiéndose en la búsqueda de infecciones herpéticas previas, tratamientos anteriores y la fecha exacta de la iniciación del brote de herpes estudiado. El tratamiento se mantuvo durante 5 días hasta llegar a una dosis total de 10 gramos. Los pacientes fueron examinados periódicamente durante dos semanas para determinar los resultados terapéuticos. Estos fueron valorados de dos maneras: a) determinación final del número de días desde el inicio del brote de herpes hasta la epitelización completa de la lesión y número de días durante los cuales las lesiones permanecieron después de la iniciación del tratamiento, y b) valoración clínica personal acerca de la evolución de la lesión: 1.- curación rápida; 2.- curación moderada (más rápida que lo normal); y 3.- curación normal.

Resultados.

Se encontró que 21 pacientes habían recibido isoprinosine y 12 placebo; en el cuadro se muestran los resultados. El promedio de días de in

fección en los pacientes con isoprinosina, antes del tratamiento, fue de 2,57 y la media de duración -- después del tratamiento de 5.24. Por medio de la valoración clínica, 18 casos mostraron una curación rápida y 3 evolución normal.

CUADRO: HERPES SIMPLE (DURACION EN DIAS).

	Antes del tratamiento		Durante el tratamiento			
Tratamiento	Media	Desviación - stán-- dar	Media	Desviación - stán-- dar	Variación	Número de casos
Isoprinosina	2.57	2.01	5.24	2.57	3-14	21
placebo	3.42	3.68	9.00	4.39	3-14	12

b) PREVENCION Y CONTROL.

El virus del herpes simple es quizá el virus que está más constantemente presente en el hombre que cualquier otro virus. La infección primaria ocurre durante los primeros años de la vida, cuando desaparecen los anticuerpos maternos. Incluso a pesar de que se produzcan anticuerpos, el virus no es eliminado del cuerpo; se establece el estadío de portador, que dura toda la vida y durante el cual hay una serie de ataques transitorios de herpes. Si se logra evitar la primoinfección durante la niñez, puede ya no presentarse posteriormente, lo cual 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 resistente, y quizá también a que las probabilidades de ser infectado dentro del hogar puede no ser tan grande para los adultos como para los niños (menos exposición a las contaminaciones salivales).

La frecuencia más alta de portadores sanos del virus en la bucofaringe, ocurre entre niños cuyas edades van de los 6 meses a los 3 años; el virus se encuentra con menos frecuencia en los niños de 4 a 14 años, siendo raro entre las personas de 15 años o más, en niños menores de 6 meses. Un corolario de esto es la observación de que el 70 al 90% de los adultos tienen anticuerpos antiherpes.

El virus es transmitido más rápidamente entre las familias de los grupos económicos más bajos, mientras aquellos que pertenecen a esferas más altas pueden escaparse por unos años más; la expli-

cación más aparente en relación con este problema- se basa en considerar las condiciones de hacinamien to, así como las bajas normas higiénicas. Se piensa que el virus se disemina por contacto directo (sali- va o heces), la saliva de pacientes con lesiones her péticas activas o de portadores asintomáticos, es - una fuente efectiva de infección para los infantes -- que son manejados por padres o familiares muy — afectuosos o que comparten con ellos los utensilios contaminados. La fuente de infección para un niño - es por lo general alguna de las personas que lo ro- dea, que ha tenido una lesión herpética recurrente - unos cuantos días antes de que la infección se esta- blezca en el niño.

La mayoría de los casos de gingivoesto- matitis herpética primaria se adquieren en esta for ma durante los meses posteriores a la desaparición de los anticuerpos maternos. En este sentido las - infecciones herpéticas son transmitidas en forma -- vertical, es decir en la familia. Un número muy — pequeño de neonatos contraen durante el parto infec ciones graves del tipo del herpes 2 a partir de la - vulvovaginitis presente en la madre. Se ha sugeri- do el empleo de un tratamiento enérgico con gamma globulina a los niños nacidos de madres con infecció nes por herpes antes del parto (inclusive por opera ción cesárea), pero no se ha demostrado en forma- definitiva que esto sea efectivo. La mayoría de los niños recién nacidos afectados han muerto y se ha - demostrado daño cerebral permanente en cuando me nos un sobreviviente. Se ha postulado también la - infección transplacentaria.

La prevención de la infección de las enfermedades producidas por el herpes simple exige - educación de la madre en los principales aspectos - de la higiene. No existen medidas de control específicas. Sin embargo, los pacientes con ezcema deben ser protegidos, puesto que son particularmente vulnerables, de las fuentes de infección.

CAPITULO V

a) CONCLUSIONES.

El herpes simple es un microorganismo que pertenece a los deoxirribovirus, dentro de la -- clasificación viral, Nomenclatura que recibe a partir de la composición del ácido nucléico que contiene (DNA). Se duplica dentro del núcleo, adquiriendo una envoltura en el citoplasma.

Como todo virus, se somete a un ciclo - vital cuyas etapas son: entrada, diseminación, ex-- creción y transmisión; para las cuales es esencial - la maquinaria celular.

Ya que ha sido afectada la célula del -- huésped, se activa una respuesta inmunitaria como- mecanismo de defensa, contra el agente invasor. - Su gran poder de replicación, permite que se manifiesten clínicamente, los daños ocasionados, a través de unas pequeñas vesículas de contenido seroso, que se llegan a ulcerar. Por la frecuencia con la - que se presentan en la cavidad oral, puede llevar-- nos a la elección de un falso agente causal, haciendonos errar en el diagnóstico de presunción, conduciéndonos a una terapéutica equivocada. Razón por la cual debemos tomar medidas de precaución, realizando una minuciosa historia clínica y complementándolo con las pruebas de laboratorio.

Confirmado el diagnóstico final, se procederá a emplear la terapéutica ideal. La terapéutica antiviral había sido limitada y poco eficaz, --

ésto es fácil de comprender por las siguientes características de los virus: los virus son parásitos intracelulares obligados, puesto que son sólo partículas de ácido nucléico de la célula, éste ácido nucléico utiliza los sistemas metabólicos de la célula infectada para abastecerse de energía y replicarse. Por lo tanto todo intento de interferir con el metabolismo del virus es en realidad una agresión al metabolismo del huésped.

A pesar de estas dificultades, la terapéutica antiviral existe y en la actualidad contamos con 3 clases de recursos: las vacunas y los antisueros; el interferón y sus inductores; y los antimetabolítos y análogos de los ácidos nucléicos.

Hasta ahora se había recurrido únicamente a los placebos, entre los cuales se encuentran: las gammaglobulinas, los analgésicos, los anestésicos en spray, los colutorios, bicarbonato de sodio, óxido de zinc, sulfas, violeta de genciana, y algunos remedios caseros.

Con respecto a la prevención hay poco que decir, excepto las normas básicas de higiene, pues es inevitable por el gran porcentaje de pacientes portadores del genoma viral.

Para concluír deseamos haber logrado que éste compendio de datos, sean útiles a los que se encargan de proteger la salud pública, para la solución de este padecimiento.

CAPITULO VI

a) BIBLIOGRAFIA.

1.- Acton Jean D.; Kucera Louis S.
Virología
Editorial Interamericana S.A.
1977 México

2.- Avilés Sosa Emma Victoria
Tesis: "Anticuerpos contra citomegalovirus por el método de fijación de complementos"
Facultad de Química UNAM
1975 México, D.F.

3.- Bhaskar S.N.
Patología Bucal
Editorial El Ateneo, 2a. edición
1975 Argentina.

4.- Biro Carlos E.
Estado actual de la terapéutica para las enfermedades causadas por virus
México.

5.- Brunson Joel G.; Gall Edward A.
Tratado de patología humana
Editorial Interamericana S.A.
1975 México.

6.- Burnett George W.; Scherp Henry W.
Oral microbiology and infections disease
The Williams and Wilkins Company
1968 USA

7.- Casey Helen L.; Laboratory Branch Task Force
Standardize diagnostic complement fixation method and adaptation to micro test
Public Health Monogrph No. 74
1965 Washington D.C. USA

8.- Fanta D.; Kraft D.; Soeltz Szoets J.
Problematik und therapie des rezidivierenden - herpes simplex
Univ. Hautklin, Wien
1974 Germany West

9.- Fenner Frank; White David O.
Virología médica
Editorial La Prensa Médica Mexicana
1970 México.

10.- Florey Lord
Patología general
Editorial Salvat Editores S.A.
1972 España.

11.- Florman M.D.; Gershon Anne A.
Intrauterine infection with herpes simplex virus
Jama, July 9, 1973 Vol. 222 No. 2
USA

12.- Gartinkle B.; Mc. Auslen B.R.
Regulation of herpes simplex virus induced thimidine kinase
Roche, Inst. Molec. Biol.
1974 Nutley N.J. USA

13. - Goodman Louis S.; Gilman Alfred
Bases farmacológicas de la terapéutica
Editorial Interamericana S.A. de C.V.
1974 México.

14. - Gordon Paul; Ronsen Brece; Brawn Eric R.
Antimicrobial agents and chemoterapy publica - tion of the american society for microbiology
1973 Chicago Illinois USA

15. - Gorlin Robert J.; Golman Henry M.
Patología oral Thoma
Editorial Salvat Editores, S.A.
1975 España.

16. - Grinspan David
Enfermedades de la boca
Editorial Mundi S.A.C.I.F.
1975 Argentina.

17. - Hadden J.W.; Hadden E.M.; Coffey R.G.
Isoprinosine Augmentation of Phitohemaggluti-- nin induced Lynphosyte proliferation.
Laboratory of Immunopharmacology. Memorial - Sloan Kettering Cancer Center
1975 New York USA.

18. - Honess R.W.; Roizman
Regulation of Herpes virus macromolecular - synthesis. I Cascade regulation of the synthe— sis of three groups of viral protein.
Dept. Microbiol.; Univ. Chicago
1974 USA.

19.- Jawetz Ernest; Melnick Joseph L.; Adalberg Edward A.
Manual de Microbiología médica
Editorial Manual Moderno
1968 México.

20.- Kaye M.D.
Herpetic Conjuntivitis as an unusual occupation Hazard
Dept. Med. Denver Colo.
1974 USA.

21.- Kumate Jesús
Inmunidad, Inmunización, Vacunas.
Ediciones, Médicas del Hospital Infantil de México 1a. edición
1977 México.

22.- Leheninger Albert L.
Bioquímica
Ediciones Omega S.A.
1974 Barcelona España.

23.- Lyght Charles E.
Manual Merck de diagnóstico y terapéutica
Merck Sharp and Dohme Research Laboratories 4a. edición
1968 México.

24.- Mc. Cracken A.W.; D'Asostino A.N.; Brucks A.B.; Kingsley W.B.
Acquiried Cytomegalovirus Infection presenting as viral enometetritis
Dept. Virol, Baylor Univ, Med. Cent, Dallas Tex.
1974 USA.

25. - Moore John A.; Degenherdt Edward F.
Biología: Unidad, Diversidad y Continuidad de los seres vivos
Editorial C.E.C.S.A.
1970 México

26. - Newport Pharmaceuticals International, INC. - California USA; Laboratorios Sanfer S.A. -- México, D.F.
Isoprinosine, Catálogo de conocimientos Básicos
1978 México.

27. - Ornstein J.M.; Castadot M.J.; Wiliens S.L.
Fatal Herpes Hepatitis associated with Penphigus vulgaris and Steroids in an adult
Dept. Pathol; Columbia, Univ. New York
1974 USA.

28. - Otte José y colaboradores
El Gran libro de la Salud
Enciclopedia Médica de Selecciones del Rea- - ders Digest
1971 México.

29. - Pindborg J.J.
Atlas de enfermedades de la mucosa oral
Editorial Salvat Editores S.A.
1974 España.

30. - Radsak K.; Albrins M.
Stimulation of Mitochondrial DNA synthesis - as an early function of herpes simplex virus.
Hyg Inst; Univ. Marburg Amst.
1974 Netherlands.

31.- Reynolds David W.; Stagno Sergio
Inapparent Congenital Cytomegalovirus infec- - tion with elevated Cord IgM Levels
The New England, Jurnal of Medicine
February 7, 1974 USA.

32.- Robbins Stanley L.
Patología Estructural y Funcional.
Editorial Interamericana S.A.
1975 México.

33.- Shafer William G.; Hine Maynard K.
Oral Pathology
W.B. Sunders Company
1974 Canada.

34.- Sierra Guerrero Jerónimo; Wong Chia César
Diagnóstico y tratamiento de herpes zoster
Revista Atención Médica
Enero 1975, México.

35.- Stenberg Thomas H.; Macotela Ernesto R.
Tratamiento del Herpes Zoster y Herpes Sim - ple con Isprinosina
La Prensa Médica Mexicana Vol. XXXVII Nos. (3 y 4 págs.) 158 y 159
Marzo, Abril 1972 México.

36.- Swain R.H.A.; Dodds T.C.
Clinical Virology
E. and S. Livigstone LTD. Edingburgh and London
1967 Great Britain.

37. - Tiecke Richard W. Stuteville Orion H.; Calandra Joseph C.
Fisiopatología Bucal
Editorial Interamericana S.A.
1960 México.

38. - Watson James D.
Biología Molecular del Gen.
Fondo Educativo Ineramericano S.A.
1974 México.

39. - Wickett W.H. Jr.; Bradshaw L.J.; Wilson J.; Glasky A.J.
Clinical Effectiveness of the Immunopotentiating agent, Inosiplex, in Herpes virus infections
California State University, Newport Beach Calif.
Mayo 1976 USA.

40. - Zagarelli Edward V.
Diagnóstico en Patología Oral.
Editorial Salvat Editores S.A.
1972 Barcelona España.