

10524
44



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN**

**FARMACIA HOSPITALARIA Y COMUNITARIA
"MANEJO TERAPÉUTICO EN PACIENTES CON
HERPESVIRUS."**

**TRABAJO DE SEMINARIO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A :
JANETT MONGE ROBREÑO**

ASESOR: M. EN F.C. CECILIA HERNANDEZ BARBA

CUAUTITLAN IZCALLI, ESTADO DE MEXICO

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1 2002



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
AVENIDA 14
MÉXICO

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
P R E S E N T E

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN



Departamento de
Exámenes Profesionales

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 51 del Reglamento de Exámenes Profesionales de la FES-Cuautitlán, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de Seminario:

Farmacia Hospitalaria y Comunitaria.

"Manejo Terapéutico en Pacientes con Herpesvirus"

que presenta la pasante: Janett Monge Robreño

con número de cuenta: 09204038-6 para obtener el título de:
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VISTO BUENO.

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 03 de Junio de 2002

MODULO

PROFESOR

FIRMA

I	M. en F.C. Ma. Eugenia R. Posada Galarza	
III	M. en F.C. Ricardo Oropeza Comejo	
IV	M. en F.C. Cecilia Hernández Barba	

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Antes que nada te doy gracias, a ti, la persona más importante para mí, la que interpreto en mi vida dos papeles (el ser madre y padre) a la vez, la que me enseñó a caminar, a hablar, a ordenar mis ideas, a ser independiente, a aprender de mis errores, a entregarme y luchar por mis sueños e ideales, aquella que siempre está atrás de mí, alentándome, motivándome, orientándome, guiándome, amándome y cuidándome. Esta personita es la que orgullosamente puedo decir que es mi madre, la que amo y admiro.

GRACIAS POR TODO MAMA

Agradezco a otra persona muy importante en mi vida, que ha sido un ángel el cual me ha protegido y cuidado, eternamente gracias Papa donde quiera que estés, este trabajo es para ti.

CON MUCHO CARIÑO

Gracias por ser mi hermano, por estar siempre junto a mí, porque admiro y quiero de ti, la persona que eres, lo dedicado, lo noble, lo inteligente, lo perfeccionista, lo fuerte y sobre todo te agradezco el saber que siempre cuento contigo.

GRACIAS A MI HERMANO BETO

Gracias a mi hermano Rene, a mi cuñada Yuli, a mis sobrinas Stephany, Michell y Samanta, por ser una familia ejemplar para mí, por ser mis confidentes, por apoyarme, por compartir momentos inolvidables, por aceptarme por lo que soy y sobre todo por que los quiero mucho.

GRACIAS RENE, YULI, STEPHY, ANDY Y SAMI

Gracias Abuelito Pepe, por ser un ejemplo en toda la extensión de la palabra, por ser tan alegre, tan optimista, tan dedicado, tan súper divertido, y sobre todo por ser una de las personas que más quiero y admiro.

GRACIAS ABUELITO.

Les agradezco a todos ustedes por ser mi familia, por brindarme momentos cruciales en mi vida, por apoyarme, por ser las personas tan maravillosas que son, porque de cada uno de ustedes he aprendido infinidad de cosas, y he admirado de cada uno sus cualidades, así que gracias, a toda mi familia Tíos, primos y sobrino Robreño: Narciso, Beto, Carmen, Lourdes, Morena, Miguel, a mis Tíos, primos y sobrinos Monge: al Tío Alfonso, Rubén, Gaby, Jaime, Alex, Yola, Dora, Maru, Memo, Pepe,

GRACIAS A TODOS

A ustedes súper banda, con los que he compartido no solo vivencias, sino parte de mi vida, los que han estado junto a mí en mis fracasos y en mis triunfos, con los que he crecido, he aprendido, y me han hecho participe de los momentos cruciales, los que me han brindado su confianza, su apoyo, su cariño, los que se han convertido en otra familia para mí, unidos solo por la amistad y por el gusto de estar juntos, a todos ustedes los quiero un buen y les dedico este trabajo, gracias José Antonio Najjar (Chettos), a tu esposa Erica y a tu pequeño José Eric, Gibran Barroso, John López, Edgar Guerrero, Tania Rosiles y a tus abuelitos.

GRACIAS CHICOS SEXYS

A mis amigos de la Facultad, por ser tan especiales, admirables, dedicados y sobre todo por ser mis amigos, confidentes, y las persona que quiero mucho gracias Esmé, Bety, Vero, Manuel (Phythy), Isrra, a tu hermana Ana y a tu mamá, Mario (Viborita), Consu, Magda.

GRACIAS POR TODO

Les agradezco a ustedes por compartir conmigo sus conocimientos, al apoyarme, al orientarme, al mostrarme que los esfuerzos y la dedicación te llevan de la mano al éxito, cuando sigues tus sueños con el corazón, las que me han ayudado a querer y sentirme orgullosa de esta Institución (UNAM), de esta profesión y de la persona en la que me he convertido, ustedes que no solo han sido mis maestros, sino mis amigos y mis confidentes, les doy las gracias por todo a: Marco Vega, Roberto Vázquez, Víctor Zendejas, Susana Mendoza, Delgado Norma Laura, Soledad Carreto, Guadalupe Sevilla, Guadalupe Franco, Ma. Elena Mondragón, Palomar Ladislao, Nopal Tais, Granados Elia, López Francisco, Rebollar Ma. Guadalupe, Ganem Adriana, Hernández Cecilia y Ma. Eugenia Posadas.

GRACIAS PROFESORES

Agradezco a las personas y a las Empresas que me han abierto los brazos y me han dado la oportunidad de desenvolverme a nivel profesional y personal, que me han enseñado, que para alcanzar cualquier sueño es necesario, tener disciplina, ser sensato, dedicado, tenaz, responsable, critico, prudente, tener iniciativa, prepararse constantemente, dar cada día siempre lo mejor en todo lo que uno realiza, disfrutar cada momento, no perder la esencia de lo que uno quiere y es, además de darse la oportunidad de conocer a cada persona antes de realizar cualquier juicio, les doy gracias a:

LAB. HORMONA:

QFB. Pedro Lozano.
QFB. Claudia Xocotencatl,

QFB. Guadalupe Tapia

BACARDÍ Y CIA.

IQ. Edgar Zúñiga.
Depto. de Informática.
Alejandro Villavicencia
Ing. Mercedes Bochm.
Secretaría. Whinnie Marin
Auditor. Rogelio Sánchez
Auditor. Guillermo Estrada
Auditor. Telesforo Romero
IQ. Sinué Ortega
Auditor. Carlos Flores
Auditor. Marcelo Cruz
Supervisor. Epigmenio
Morales
Jefe de Almacén. José Luis
Hernández
Asistente. Marco Inda

LAB. WYETH

QFB. Gustavo Castro
QBP. Amparo Gonzáles

QBP. Alicia Meza
QFB. Julio Robles
Técnico Lab. Mario A. Pérez
Q. Libia Zacatenco
QBP. Ulises Liprandi
QBP. Elizabeth Chavero
QFB. Silvia Ruiz

GRACIAS

G

INDICE GENERAL

	Págs.
Introducción	1
Objetivos	3
CAPITULO I : ANTECEDENTES	4
1.1. Generalidades	8
1.2. Nomenclatura y Clasificación	10
1.3. Ciclo de Replicación	12
1.4. Principales Enfermedades de los Herpesvirus	17
1.5. Síndromes Clínicos	20
1.5.1. Herpesvirus Simple Tipo 1 y 2 (HVS-1, HVS-2)	20
1.5.2. Varicela	23
1.5.2.1. Varicela Congénita y Neonatal	25
1.5.3. Herpes Zoster	26
1.5.4. Citomegalovirus	28
1.5.5. Mononucleosis Infecciosa	29
1.5.6. Exantema Súbito	32
1.5.7. Síndrome de Fatiga Crónica	34
1.5.8. Enfermedad Linfoproliferativa Inducida por el EBV en Enfermos Inmunodeprimidos	34
1.5.9. Asociación a Neoplasias en el Ser Humano	35
1.5.9.1. Linfomas de Burkitt	35
1.5.9.2. Carcinoma Nasofaríngeo	36
1.5.10. Otros Tumores Relacionados con el Epstein Barr	36
1.5.11. Enfermedad por Inclusión Citomegalovirus Congénita	36
1.5.11.1. Citomegalovirus Perinatal	38
1.5.11.2. Citomegalovirus en el Adulto	39
1.5.11.3. Mononucleosis por Citomegalovirus	39

	Págs.
2.5. Aciclovir	62
2.5.1. Origen y Química	62
2.5.2. Farmacodinamia	63
2.5.3. Acción en el Organismo	65
2.5.4. Farmacocinética	65
2.5.5. Preparados	65
2.5.6. Indicaciones Terapéuticas y Plan de Administración	66
2.6. Penciclovir y Fanciclovir	68
2.6.1. Origen y Química	68
2.6.2. Farmacodinamia	68
2.6.3. Acción en el Organismo	69
2.6.4. Farmacocinética	70
2.6.5. Indicaciones Terapéuticas y Plan de Administración	70
2.7. Foscarnet	72
2.7.1. Origen y Química	72
2.7.2. Farmacodinamia	73
2.7.3. Acción en el Organismo	73
2.7.4. Farmacocinética	74
2.7.5. Indicaciones Terapéuticas y Plan de Administración	75
2.8. Ganciclovir	77
2.8.1. Origen y Química	77
2.8.2. Farmacodinamia	78
2.8.3. Acción en el Organismo	79
2.8.4. Farmacocinética	79
2.8.5. Indicaciones Terapéuticas y Plan de Administración	80
2.9. Sorivudina	83
2.9.1. Origen y Química	83
2.9.2. Farmacodinamia	83
2.9.3. Farmacocinética	84
2.9.4. Toxicidad	84
2.9.5. Indicaciones Terapéuticas y Plan de Administración	85

	Págs.
2.10. Trifluridina	86
2.10.1. Origen y Química	86
2.10.2. Farmacodinamia	86
2.10.3. Toxicidad	87
2.10.4. Indicaciones Terapéuticas y Plan de Administración	87
CAPITULO III: NUEVOS TRATAMIENTOS FARMACOLOGICOS	92
3.1. Introducción	92
3.2. Interferón	93
3.3. Vacuna Okavax	94
3.3.1. Descripción	94
3.3.2. Indicaciones Terapéuticas	95
3.3.3. Contraindicaciones	97
3.3.4. Reacciones Adversas	98
3.3.5. Dosis y Presentación	98
3.4. Vacuna Varilrix	99
3.4.1. Descripción	99
3.4.2. Indicaciones Terapéuticas	99
3.4.3. Contraindicaciones	100
3.4.4. Reacciones Adversas	100
3.4.5. Dosis y Presentación	101
CAPITULO IV: TRATAMIENTOS NO – FARMACOLÓGICOS	102
4.1. Introducción	102
4.2. Almidón	103
4.2.1. Descripción	103
4.2.2. Propiedades	103
4.2.3. Modo de Empleo	103

	Págs.
4.3. Contraindiciones	104
4.3.1. Descripción	104
4.3.2. Propiedades	104
4.3.3. Modo de Empleo	104
4.4. Borracha	104
4.4.1. Descripción	104
4.4.2. Propiedades	104
4.4.3. Modo de Empleo	104
4.5. Nogal	105
4.5.1. Descripción	105
4.5.2. Propiedades	105
4.5.3. Modo de Empleo	105
4.6. Mastuerzo	105
4.6.1. Propiedades	105
4.6.2. Modo de Empleo	105
4.7. Pulsatilla	105
4.7.1. Propiedades	105
4.7.2. Modo de Empleo	105
4.8. Herpes Zoster	106
4.9. Terapia Alternativa Para el Herpesvirus Simple Tipo-1	107
4.10. Varicela	107
CAPITULO V : PREVENCIÓN Y CONTROL	108
5.1. Introducción	108
5.2. Herpesvirus Simple (HVS-1, HVS-2)	108
5.3. Herpesvirus Humano Tipo-3 (Varicela)	110
5.4. Herpesvirus Humano Tipo-5 (Citomegalovirus)	111
5.5. Herpesvirus Humano Tipo-4 (Epstein-Barr)	112

DISCUSION	Págs.
CONCLUSION	113
REFERENCIAS	117
GLOSARIO	119
Indice de Cuadros	123
Indice de Figuras	VI
Indice de Abreviaturas	VII
	VIII

INDICE DE CUADROS:

	Págs.
Cuadro No. 1 Clasificación de Herpesvirus Humanos	11
Cuadro No. 2 Principales Enfermedades de los Herpesvirus	18
Cuadro No. 3 Diagnóstico de Laboratorio para los Herpesvirus Humanos	49
Cuadro No. 4 Clasificación de los Antivirales	88

TESIS CON
FOLIA DE ORIGEN

INDICE DE FIGURAS:

	Págs.
Fig. 1 Estructura del Herpesvirus	9
Fig. 2 Replicación del Herpesvirus Simple	16
Fig. 3 Lesiones provocadas por los Herpesvirus Simples Tipo -1	21
Fig. 4 Herpesvirus genital en un paciente masculino	22
Fig. 5 Etapas progresivas de la varicela	24
Fig. 6 Herpesvirus congénito	25
Fig. 7 Neuralgia post-herpética de la cara	27
Fig. 8 Neuralgia post-herpética en tórax y brazo	27
Fig. 9 Mononucleosis Infecciosa provocada por Epstein Barr	31
Fig. 10 Exantema súbito	33
Fig. 11 Leucoplasia peluda	34
Fig. 12 Lesión del Linfoma de Burkitt	35
Fig. 13 Inclusion nuclear del Citomegalovirus	37
Fig. 14 Citomegalovirus congénito	41
Fig. 15 Características clínicas del Sarcoma de Kaposi	43
Fig. 16 Patogénia de la infección del Herpesvirus simple	46
Fig. 17 Estructura Idoxuridina	55
Fig. 18 Estructura de la Vidarabina	58
Fig. 19 Estructura del Aciclovir	62
Fig. 20 Mecanismo de Acción del Aciclovir	64
Fig. 21 Estructura del: Penciclovir y Famciclovir	68
Fig. 22 Estructura del Foscarnet Sódico	72
Fig. 23 Estructura del Ganciclovir	77
Fig. 24 Estructura de la Surivudina	83
Fig. 25 Estructura de la Trifluridina	86

INDICE DE ABREVIATURAS :

HSV-1 : Virus del herpes simple tipo 1

HSV-2 : Virus del herpes simple tipo 2

CMV : Citomegalovirus

EBV : Virus de Epstein Barr

HHV-6 : Herpesvirus Humano Tipo 6.

HHV-7 : Herpesvirus Humano Tipo 7.

PCR: Reacción en cadena de la Polimerasa.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PAGINACIÓN DISCONTINUA

INTRODUCCION

El nombre de la familia herpesvirus viene del griego "Herpein" (arrastrarse) refiriéndose a la capacidad de pasar de una infección crónica a una infección latente, después a una infección persistente ó hasta una transformación celular.

Esta familia está ampliamente distribuida en la naturaleza, prácticamente todas las especies animales han adaptado algún virus de esta familia, de los más de 100 tipos diferentes de herpesvirus que existen, ocho (estudios realizados actualmente mencionan que pronto serán 9 virus patógenos para el hombre) se han encontrado que afectan a humanos. Burnet y Buddingh (1950) fueron los primeros científicos que estudiaron la infección provocada por la familia Herpesviridae (1)

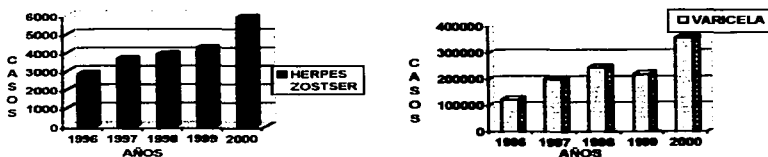
Se ha observado que la incidencia aumenta con la edad, siendo la mayor parte de los adultos portadores de algunos de estos virus, y en ocasiones de varios de ellos, la mayor parte de estas infecciones son latentes, motivo por el cual se ha observado un potencial oncogénico alto en algunos virus representantes de esta familia, como el herpesvirus simple (HSV), Citomegalovirus (CMV) y Epstein Barr (EBV). Sin embargo el desarrollo de los fármacos antivirales se ha producido a un paso muy lento, parte de esta dificultad se debe a que los procesos metabólicos que se deben inhibir son los celulares, motivo por el cual resultan muy tóxicos para el organismo. (2)

El Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica reporta los casos acumulados por la entidad federativa de principalmente dos infecciones provocadas por la familia herpesviridae los cuales son: la varicela (virus HSV-3) y el herpes genital (virus HVS-2), estos datos fueron recopilados de casos en toda la República Mexicana.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En la gráfica No. 1 se observa que la varicela y el herpes zoster son virus comunes en la población adulta mexicana, siendo un foco de contagio latente para la población infantil y para la sociedad.

A través de la revisión bibliográfica en este trabajo, se pretende mostrar de forma general cuales son los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos más utilizados para el tratamiento de pacientes con algunas de las afecciones provocadas por cualquiera de las 8 especies de virus de la familia de los herpesviridae que afectan al hombre, además de la utilización de vacunas (Okavax, Varilrix,) para la prevención de la varicela.



Gráfica No. 1 Casos acumulados de los herpesvirus tipo 3 (herpes zoster y varicela) por la entidad federativa a lo largo de la República Mexicana. (Fuente Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica, Información Preliminar, Proceso: DGAE)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

OBJETIVO GENERAL

* Conocer las alternativas en el manejo terapéutico en pacientes con herpesvirus, a través de una revisión bibliográfica.

OBJETIVOS PARTICULARES

* Conocer los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos utilizados en pacientes con herpesvirus.

* Establecer la importancia clínica en el manejo adecuado de las fármaco-terapias en pacientes con herpesvirus.

* Determinar la importancia de la participación del QFB en la recopilación bibliográfica sobre los herpesvirus como problema de salud pública.

* Identificar las características virales, que pueden favorecer el desarrollo de nuevos medicamentos y las estrategias para el eficaz funcionamiento de los tratamientos ya existentes

CAPITULO I : ANTECEDENTES

Para poder comprender la importancia en el estudio de esta familia es necesario conocer cuales fueron los orígenes de estas infecciones, motivo por el cual a continuación se describe brevemente a cada especie de esta familia.

Las infecciones causadas por virus de herpesvirus simple han aparecido desde épocas remotas, la primera mención del herpes apareció alrededor del año 100 a. C. en una descripción de herpes labial. El médico del rey de Francia describió la infección herpética genital en 1736. En 1912 Gruter y Lowestein transfirieron por primera vez al HSV usando material de queratitis herpética y herpes labial para infectar córneas de conejo. (3)

El médico francés Jonh Astruc describe al herpes genital desde 1736, en el siglo XIX se demostró que los fluidos de lesiones oro-labiales infectaban a otros humanos. En 1923 Goodpasture postuló que el agente causal del herpes oro-labial podía establecer una infección latente. Cushing especula que el HSV se encuentra latente en las células de ganglios neuronales. A principios de 1960 Schneweis, Dowdle y Nobmias reportan que el HSV puede ser dividido por pruebas de neutralización en dos tipos, por lo tanto los subtipos se asocian con el tipo antigénico y con el sitio de infección viral (4)

La infección por Citomegalovirus (CMV) fue descrita desde el siglo vigésimo, cuando las inclusiones intracelulares en los ojos de lechuzas fueron encontradas a través de técnicas histopatológicas en los tejidos de fetos muertos de lechuzas, seguidas de la enfermedad de inclusiones citomegalicas.

Se pensaba que estas extrañas inclusiones eran resultado de la infección producida por protozoarios, sin embargo en 1910 un grupo de trabajadores propusieron el nombre de Entamoeba mortinatalium como supuesto agente, en 1920 la semejanza de las inclusiones producidas por la varicela fue comparada con las del CMV, en cobayos el CMV fue transmitido de los extractos de las glándulas salivares, por lo cual estas evidencias sugerían una etiología de tipo viral.

En 1956 tres investigadores al mismo tiempo aislaron el CMV teniendo éxito en el desarrollo de las técnicas de cultivo, lo cual ayuda a la identificación del agente infectante.

Uno de esos tres investigadores fue Sèller el cual nombró al virus como CMV por los efectos producidos en los cultivos celulares. La infección en la infancia temprana es frecuentemente asintomática, pero en los adolescentes y adultos jóvenes, a menudo desarrollan mononucleosis infecciosa (5)

Los pacientes con inmunosupresión postransplante y aquellos con diversos síndromes de inmunodeficiencia congénita pueden desarrollar una enfermedad más severa y cada vez hay más informes de la producción de linfomas policlonales letales asociados con la presencia de genoma y antígeno de EBV en tejido tumoral. El EBV se asocia claramente con el linfoma de Burkitt africano y carcinoma nasofaríngeo.

Las descripciones clínicas de mononucleosis infecciosa existen desde 1889, cuando Emil Preiffer informó los hallazgos característicos de Drusenfiebers, los cuales son: fiebre, adenopatias, dolor de garganta y hepatoesplenomegalia ocasional.

En 1920 Sprunt y Evans dieron el nombre a la enfermedad y describieron las características de la leucocitosis mononuclear, tres años más tarde Downey y McKinley describieron el aspecto morfológico de los linfocitos atípicos en la mononucleosis infecciosa, en 1932 Paúl y Bunnell descubrieron al anticuerpo heterófilo del EBV, lo cual fue complementado con la investigaciones de Davidsohn sobre el agregado de la absorción de riñón de cobayo y eritrocitos de buey permitiendo a los clínicos un diagnóstico serológico adecuado.

En 1958 Burkitt describió un tumor maligno que involucra el maxilar inferior y el abdomen y que ocurre en niños del centro y oeste de África, dado que la distribución del tumor parecía estar afectada por el clima, se comenzó a buscar un agente infeccioso transportado por un vector artrópodo.

El cultivo de las células tumorales fue llevado a cabo por Epstein y Barr en 1964 y la microscopia electrónica de estas células reveló la presencia de partículas virales típicas del grupo herpesvirus. Henle y Henle desarrollaron una prueba con anticuerpos inmunofluorescentes indirectos para anticuerpos de EBV en 1966 que ayudo a definir epidemiológicamente la importancia de este virus.

Cuando un colaborador técnico desarrolla mononucleosis infecciosa en 1968 luego de trabajar con tejido de tumor de Burkitt, exámenes seriados de su suero mostraron el desarrollo de anticuerpos para EBV, sus linfocitos fueron capaces de crecer en cultivo de tejido y se detectó antígenos de EBV en sus linfocitos, después se ha relacionado la existencia de un vínculo entre la enfermedad del EBV y la mononucleosis infecciosa. (3)

El virus EBV puede transmitirse de persona a persona, a menudo mediante el beso, debido a la transferencia de saliva contaminada con el virus, replicándose el mismo en las glándulas salivales, introduciéndose posteriormente en las células B de los tejidos linfoides que poseen receptores para el virus. (6)

Los virus HVH-6 y el HVH-7 son principalmente virus de fiebre infantil, llegan a ser latentes pero pueden reactivarse más tarde como enfermedad, usualmente durante la inmunosupresión del organismo, como en transplantados y en pacientes con SIDA, por lo cual se consideran herpesvirus linfotrópicos, infectan y matan a los linfocitos T cooperadores CD4+; recientemente se asocian con algunas condiciones neurológicas, estos virus llegan y matan algunas células, además afectan a más de la mitad de la población antes de 1 año de edad. (5)

El HSV-6 se aisló por vez primera en los U.S.A. en la sangre de los pacientes con SIDA durante un cultivo de rutina del VIH, creciendo en cultivos de linfocitos T, fue identificado como herpesvirus al observarse un inusual efecto citopático el cual presentaba al mismo tiempo células fundidas y células en forma de globo en los cultivos de linfocitos, más tarde en otros países como África se observaron los mismos efectos y fueron caracterizados como efectos de los herpesvirus.

En 1988, el HVS-6 se asoció serológicamente a una enfermedad muy común en la infancia, el exantema súbito o roséola, de momento, no se le ha asociado con ninguna otra enfermedad. (5,7)

1.1. GENERALIDADES

Las características de la familia Herpesviridae son las siguientes: virión de aproximadamente 120 a 300 nm de diámetro; core con DNA de doble cadena lineal (el cual tiene un tamaño aproximado entre 120 y 230 kbp); cápside icosaédrica de 100-110 nm de diámetro con 162 capsómeros tanto pentaméricos como hexaméricos, constituida a partir de 6 proteínas; un material amorfo que rodea la cápside denominado tegumento (este término lo introdujo Roizman y Furlong para describir el espacio que existe entre la cápside y la envoltura), el cual condensa por lo menos 15 proteínas virales y una envoltura con apariencia típica trilaminar, presenta numerosas espículas formadas por proteínas (glicoproteínas) de unos 8 nm de tamaño, en la superficie con por lo menos 10 glicoproteínas, el virión puede tener hasta 35 proteínas, conteniendo incluso enzimas implicadas en el metabolismo de los ácidos nucleicos, síntesis de DNA y procesamiento proteico.

Esta variación depende, en parte, del grosor del tegumento y del estado de la envoltura, pudiendo variar de unos herpesvirus a otros, o incluso dentro de la misma especie. Son termo-lábiles, sensibles al éter, se encuentran altamente diseminados en la naturaleza y en las especies animales, establecen infecciones persistentes de tipo latente en forma indefinida en el huésped. (2,4)

Entre las características biológicas de todos los herpesvirus caben destacar (ver Fig.1):

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1. Todos los herpesvirus codifican para un gran número de enzimas implicadas en el metabolismo de los ácidos nucleicos (timidina quinasa, sintetasa, dUTPasa, ribonucleótido reductasa), síntesis del DNA (DNA polimerasa, helicasa, primasa) y procesamiento de proteínas (proteína quinasa).
2. La síntesis del DNA y el ensamblaje de la cápside ocurre en el núcleo.
3. La producción de la progenie viral va siempre acompañada de la destrucción celular, las células infectadas pueden variar enormemente, mientras unos infectan neuronas, otros pueden infectar linfocitos u otros tipos celulares distintos.

Son capaces, tras una infección aguda, de producir latencia en el huésped infectado, durante la cual, solo un muy pequeño número de transcritos virales son producidos. (1,2,8)

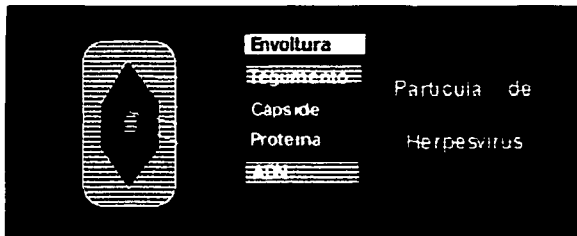


Fig. 1 Estructura del Herpesvirus. (9)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1.2. NOMENCLATURA Y CLASIFICACION

El Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV) ha clasificado a los herpesvirus en la familia herpesviridae, la cual se subdivide en tres subfamilias, basándose en sus propiedades biológicas: Alfa herpesvirinae, beta herpesvirinae y gamma herpesvirinae. (ver Cuadro No. 1)

ALFA-HERPESVIRINAE: Tienen un rango variable de posibles hospederos, con un ciclo replicativo relativamente corto, crecimiento fácil en cultivos, eficientes destrucción celular y alta capacidad para establecer latencia principalmente en ganglios sensoriales, existen dos géneros: Simplexvirus (HSV-1 y HSV-2) y Varicellovirus (HVZ)

BETA-HERPESVIRINAE: Tienen un rango de hospederos muy estrecho, el ciclo replicativo es lento y crecen muy lentamente en cultivos, las células infectadas pueden aumentar mucho de tamaño. (citomegalia) El virus puede permanecer en latencia en glándulas secretoras, células linfoides, riñón y otros tejidos, existen dos géneros: Citomegalovirus (CMV) y Roseolovirus (HVH-6, HVH-7)

GAMA-HERPESVIRINAE: In Vitro, todos los miembros de este grupo replican en células linfoblásticas, aunque en algunos casos pueden lisar células fibroblásticas o epiteliales.

Existen varios específicos de linfocitos T y B, en los que suele presentarse una fase de latencia, existen dos géneros: Linfocriptovirus (EBV) y el Rhadinovirus (HVH-8) (1,2,5,8,10,11)

Cuadro No. 1. Clasificación de los Herpesvirus Humanos (6)

FAMILIA	SUBFAMILIA	GENERO	ESPECIE	SITIO DE LATENCIA
Herpesviridae	Alfa Herpesvirinae	Simplexvirus	Virus Herpes Humano Tipo 1 (HSV-1) Y 2 (HSV-2)	Ganglio Neuronal
		Varicelovirus	Virus Herpes Humano 3 (Herpes Zoster virus)	Ganglio Neuronal
	Beta Herpesvirinae	Citomegalovirus	Virus Herpes Humano 5 (Citomegalovirus)	Linfocitos B
		Roseolovirus	Virus Herpes Humano 6 (Virus Humano linfotrópico)	Linfocitos T (CD4 +) y células epiteliales
			Virus Herpes Humano 7	Linfocitos T (CD4 +)
	Gama Herpesvirinae	Linfocriptovirus	Virus Herpes Humano 4 (Epstein Barr).	Leucocitos y células epiteliales
		Rhadinovirus	Virus Herpes Humano 8 (Asociado al Sarcoma de Kaposi)	Linfocitos B y células epiteliales

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

1.3. CICLO DE REPLICACION

Los procesos moleculares de replicación de los herpesvirus están regulados por factores virales y celulares.

La síntesis de proteínas virales se lleva a cabo en tres fases: (1) síntesis de proteínas primarias necesarias para la síntesis de ácidos nucleicos y de resto de las proteínas virales, (2) síntesis de proteínas específicas, como la timidinquinasa y la DNA polimerasa, y (3) síntesis tardía de proteínas estructurales.

Los factores virales y celulares determinan si el herpesvirus provoca una infección lítica, persistente ó latente.

A continuación se explica de forma detallada el ciclo de replicación del virus del VHS tal como se observa en la Fig. No.2.

La vía principal de penetración del VHS es la endocitosis, después los viriones se fusionan con la membrana nuclear.

Cuando la nucleócapside es liberada al citoplasma, la cápside entra en contacto en la membrana nuclear e inyecta el genoma dentro del núcleo, donde se produce su transcripción y replicación.

Las proteínas virales del tegumento también penetran en la célula cuando se fusiona la cubierta del virus con la membrana celular, entre ellas se encuentran una proteinquinasa codificada por el virus y una proteína reguladora de la transcripción que promueve el inicio de la infección.

La transcripción y la síntesis de proteínas se lleva a cabo de manera coordinada en tres fases: fase precoz inmediata (α), fase temprana (β) y la fase tardía (γ).

Cada fase debe haberse completado antes de que tenga lugar la siguiente fase.

En la fase precoz inmediata los genes virales producen proteínas capaces de unirse al DNA que estimulan la síntesis de éste y la transcripción de los primeros genes virales.

Dicha transcripción se produce gracias a la acción de una proteína transportadora por el virión.

Durante la infección latente, la replicación viral no continúa más allá de la fase precoz inmediata.

La importancia de las proteínas de fase precoz inmediata en el establecimiento, mantenimiento y activación de la infección latente de las neuronas aún no ha sido determinada.

Las proteínas de la fase temprana se componen principalmente de enzimas, al tratarse de proteínas catalíticas, se necesitan muy pocas unidades para iniciar la replicación.

La DNA polimerasa dependiente del DNA y las enzimas líticas del tipo de la desoxirribonucleasa, la timidinquinasa y la ribonucleotidorreductasa son proteínas de la fase temprana y aportan los sustratos para la replicación, incluso en aquellas células incapaces de llevar a cabo la síntesis del DNA.

Las proteínas de la fase precoz también inhiben la producción del RNAm y del DNA e inicia la degradación.

La producción de polimerasa durante la fase de transcripción precoz permite la replicación del genoma.

Se produce inicialmente formas concataméricas circulares unidas por los extremos.

Según avanza la infección, el DNA se replica mediante un mecanismo rotatorio para producir una cadena lineal de genomas semejantes a un rollo de papel.

La escisión de los concatámeros a genomas independientes puede producirse al tiempo que el DNA es absorbido dentro de la procápside o inmediatamente antes.

Después de la replicación del genoma se transcriben los genes tardíos, los primeros glucoproteínas que se sintetizan son la gB y la gD.

La producción de ambas glucoproteínas, es necesaria para la formación de sincitios, fomenta la expansión intracelulares de la infección, incluso antes de que el virus se una y sea liberado.

Otros genes tardíos codifican proteínas estructurales, como las proteínas gC y gE de la cápside y también enzimas y otras proteínas que se incluirán en el interior del virión.

Se requiere un gran número de estas proteínas. Las proteínas de la cápside son transportadas al núcleo, donde se ensamblan formando procápsides vacías que terminan por llenarse de DNA.

Estas cápside que ya contienen DNA se asocian con porciones de la membrana nuclear modificadas por lo glucoproteínas virales desprendiéndose de ellas.

La membrana nuclear se continúa en el retículo endoplásmico y contiene gran cantidad de formas "manosa" precursoras de la glucoproteínas virales (ver Fig. 2).

Los virus hacen protusión en el interior del retículo endoplásmico y son transferidas en vesículas al aparato de Golgi, donde se procesan la glucoproteínas, siendo por fin exocitadas. El virus también se libera después de la lisis celular.(7)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

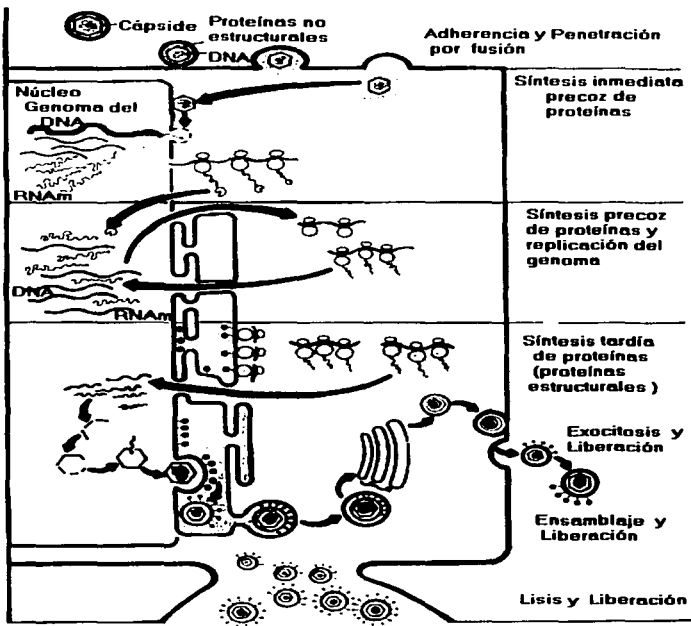


Fig. 2 Replicación del Herpevirus simple (HSV) (7)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1.4. PRINCIPALES ENFERMEDADES DE LOS HERPESVIRUS

Los Herpesvirus humanos causan infecciones líticas, latentes ó con transformación celular, una de sus propiedades principales es: 1) La capacidad de diseminarse de célula a célula en presencia de niveles altos de anticuerpos, 2) Establecer una infección latente en los huéspedes, 3) Reactivarse en condiciones de inmunodepresión y 4) Inducir una inmunodepresión temporal en el individuo.

Las subfamilias Herpesvirinae α son neurotrópicos con una rápida replicación viral, que se extiende en las células del hospedero, los Herpesvirinae β y γ son linfotópicos que tienen diferente tamaño de genoma y estructura, se replican más lentamente y principalmente se encuentran dentro de las células, en las glándulas y en los órganos linfáticos.

Debido a que existe una variedad de especies de Herpesvirus que afectan al ser humano en diferentes etapas de la vida, y que a su vez cada especie provoca diferentes lesiones, es necesario conocer cuales son las principales lesiones provocadas por cada una de ellas.

A continuación se resumen las principales enfermedades provocadas por esta familia del Herpesvirus (Ver Cuadro No. 2). (1,2,12,14)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Cuadro No 2. Principales Enfermedades de los herpesvirus (1,2,6,12,14,24,25)

TIPO DE VIRUS	ENFERMEDAD
HERPESVIRUS TIPO-1 (HSV-1) Y HERPESVIRUS TIPO-2 (HSV-2)	Estomatitis herpética (lactantes, niños pequeños y adultos)
	Queratitis herética
	Panadizo herpético
	Queratoconjuntivitis
	Faringitis
	Amigdalitis
	Herpes labial
	Herpes genital Esterilidad
HERPESVIRUS HUMANO 3 (VARICELA Y HERPESVIRUS ZÓSTER)	Varicela
	Herpesvirus Zóster (Neuralgia postherpética)
HERPESVIRUS HUMANO 5 (CITOMEGALOVIRUS)	<i>En niños:</i> Microcefalia, Hepatoesplenomegalia, Erupción cutánea, Hipoacusia unilateral o bilateral, Retraso Mental
	<i>En madres:</i> Parto prematuro, Fiebre, Hepatomegalia, Deterioro Respiratorio, Sepsis, Palidez grisácea.

Continuación

	Mononucleosis
	Inclusiones Citomegalicas
	Mononucleosis Infecciosa
	Síndrome de Fatiga Crónica
HERPESVIRUS HUMANO 4 (EPSTEIN BARR)	Enfermedad Linfoproliferativa inducida por Epstein Barr en Enfermos Inmunodeprimidos
	Asociación a Neoplasias (Linfoma de Burkitt y Carcinoma Nasofaríngeo)
	Exantema súbito
HERPESVIRUS HUMANO 6 (HHV-6) Y HERPESVIRUS HUMANO 7 (HHV-7)	Esclerosis Múltiple
	El HHV-7 es un cofactor para las infecciones provocadas por el HHV-6. (Mononucleosis y Linfadenopatías)
HERPESVIRUS HUMANO 8 (HHV-8)	Se asocia con el Sarcoma de Kaposi
	Se encuentra en pacientes con SIDA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1.5. SÍNDROMES CLINICOS

1.5.1. HERPESVIRUS SIMPLE (HSV-1 /HSV-2)

El herpes simple es una infección vírica caracterizada por una lesión primaria localizada, los dos agentes etiológicos, llamados virus del herpes simple HSV-1 Y HSV-2, por lo general producen síndromes clínicos distintos, según la vía de entrada, ambos pueden infectar el aparato genital.

La infección primaria con HSV-1 a menudo ocurre muy tempranamente en la vida y hacia la adultez, al contrario con el HSV-2 se presenta en la pubertad entre los 14 y 29 años. (3)

El herpes simple se transmite mediante contactos físicos como el beso y por tanto es frecuente que se disemine en grupos familiares o de amigos, mientras que el HSV-2 se transmite por contacto sexual o durante el parto, puede presentar carácter acumulativo con la edad, su incidencia aumenta con el número de parejas sexuales, este virus ha incrementado el interés de los médicos debido a que existe evidencia superficial de que podría contribuir a la aparición de cáncer en el cuello uterino y debido al riesgo de transmisión vertical durante el parto.

El virus invade el ganglio trigeminal o en algunos casos otros ganglios. (6)
La infección primaria con el virus HSV-1 puede ser leve y no manifiesta, se caracteriza por fiebre y malestar general que persisten por una semana o más, también se puede acompañar de gingivoestomatitis con lesiones vesiculares orofaríngeas, queratoconjuntivitis grave, una erupción cutánea generalizada que complica el eccema crónico, meningoencefalitis o alguna de las infecciones mortales generalizadas de los recién nacidos (herpes simple congénito)

La reactivación de una infección latente suele ocasionar el herpes labial (vesículas febriles o fuegos, que se manifiestan por vesículas claras y superficiales sobre una base eritematosa), por lo regular en la cara y en los labios que presentan una costra y cicatrizan en pocos días.

La reactivación es desencadenada por algunas formas de traumatismo, fiebre, cambios fisiológicos, además pueden afectar otros tejidos corporales; la infección del sistema nervioso central suele aparecer junto con la infección primaria.

El VSH-1 es causa común de la meningoencefalitis, puede haber fiebre, cefalalgia, leucocitosis, irritación meníngea, somnolencia, confusión, estupor, coma y signos neurológicos localizados, a menudo atribuibles a una u otra región temporal; el cuadro puede confundirse con lesiones intracraneales, incluso con absceso encefálico y meningitis tuberculosa. (11,12)

El ataque inicia con sensaciones de ardor quemante en los labios, se forman vesículas y luego ulceraciones de 1 a 3 mm y costras, las recurrencias varían de un paciente a otro y pueden ser tan frecuentes como una vez al mes ó tan espaciadas como una vez cada año ó más. En la Fig. 3 observamos remarcadas las lesiones (vesículas) provocadas por el HVS-1.



Fig. 3 Lesión provocada por el HSV-1 (13)

El HSV-2 suele causar herpes genital, afecta principalmente a los adultos y se transmite por contacto sexual, se presenta en infecciones primarias y recurrentes, con síntomas o sin ellos; en las mujeres, los sitios principales de la enfermedad primaria son el cuello uterino y la vulva, la enfermedad recurrente por lo general abarca la vulva, la piel perineal, las piernas y los glúteos, en los hombres puede abarcar el glande o el prepucio, el ano y el recto entre los individuos que practican relaciones sexuales anales (En la Fig. 4, se muestran remarcadas las lesiones del HVS-2 en el pene de un paciente del sexo masculino).

En ambos casos la infección puede afectar otros sitios, dependiendo de las practicas sexuales de los individuos, tal es el caso del sexo oral. El virus se ha relacionado más con meningitis aséptica y radiculitis que con meningoencefalitis.

El parto vaginal en la mujer embarazada con infecciones genitales activas (tipo primario) es un foco de infección y un gran riesgo de contagio para el feto o para el recién nacido y causa infección visceral diseminada, encefalitis y hasta la muerte.

Hay cambios citológicos característicos que sugieren el diagnóstico (células gigantes multinucleadas con inclusiones intranucleares en el material tisular obtenido por raspado o biopsia). (11,12)



Fig. 4. Herpesvirus genital en un paciente masculino. (14)

1.5.2. VARICELA

Sinónimo: "viruela loca" (para diferenciarla de la viruela). La varicela es una enfermedad vírica, aguda y generalizada de comienzo repentino, con fiebre moderada, síntomas generales mínimos y una erupción cutánea de tipo macular durante pocas horas y vesicular durante 3 a 4 días, que deja costras granulosas.

Las vesículas son mononucleadas y se hunden al pincharlas, a diferencia de las de la viruela que son multinucleadas y no se hunden al pincharlas.

Las lesiones comúnmente aparecen en brotes sucesivos y se presentan en diversas etapas de maduración simultáneamente, tienden a ser más abundantes en las partes cubiertas del cuerpo que en las descubiertas, la erupción es más abundante en el tronco que en las extremidades, excepcionalmente aparece en las palmas de las manos ó plantas de los pies, es común que se presente en las membranas mucosas de la boca (lengua y velo del paladar), vías respiratorias superiores y en la conjuntiva, puede surgir en el cuero cabelludo, no deja cicatrices a menos que haya una infección secundaria del exantema (En la Fig. 5 se observan las etapas progresivas de infección provocadas por la varicela).

También suelen aparecer en zonas de irritación como las de quemaduras solares ó erupción causada por el pañal. Pueden ser tan pocas que pasen inadvertidas, hay infecciones mínimas, típicas y no manifiestas. En ocasiones, en especial en los adultos, la fiebre y el cuadro generalizado pueden ser graves.

Las complicaciones son raras pero se puede presentar neumonías, encefalitis, a veces hepatitis principalmente en adultos, es muy peligrosa en recién nacidos que pueden adquirir la infección por vía transplacentaria ó post parto y puede ser letal en individuos inmunodeprimidos. (11,12)



Fig. 5 Etapas progresivas de la varicela (15)

**1. Infección del epitelio
Respiratorio.**

**2. Replicación del virus
en los ganglios linfáticos
regionales.**

3. Viremia primaria.

**4. Replicación viral en diferentes
órganos (higado, bazo).**

5. Viremia secundaria.

**6. Infección en piel y mucosas
(aparición del exantema
papulovesiculoso).**

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1.6.2.1. VARICELA CONGENITA Y NEONATAL

Las mujeres que presentan varicela durante el primer trimestre del embarazo pueden transmitir la infección a sus niños, el espectro de manifestaciones del síndrome de varicela congénita incluye lesiones cicatrizantes de una extremidad con una distribución dermatómica, retardo del crecimiento, microftalmía cataratas, coriorretinitis, sordera y atrofia cortical del cerebro.

Si la varicela materna primaria ocurre en los 4 días previos o posteriores al parto, la tasa de ataque de infección del niño es de aproximadamente un 20%, la mortalidad en estos niños es de aproximadamente un 35% debido a que no se puede controlar la replicación viral como los niños más grande. (3,11,12)

En la Fig. 6 se muestra remarcada las lesiones provocadas por la varicela en la mano de un lactante de 10 días.



Fig. 6 Herpesvirus Congénito (14)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1.6.3. HERPES ZOSTER

El herpes zoster es la manifestación local de una infección por el virus de la varicela reactivada que esta latente en los ganglios de raíces dorsales. Las vesículas con una base eritematosa aparecen únicamente en las zonas cutáneas con inervación por nervios sensitivos de un grupo vecino de ganglios de raíces dorsales.

Las lesiones pueden surgir en brotes de forma irregular en la trayectoria nerviosa, por lo común son unilaterales, están situadas en un plano más profundo y se agrupan más íntimamente que en el caso de la varicela. Desde el punto de vista histológico, las lesiones de ambas enfermedades son idénticas.

En las personas inmunosuprimidas y en las que tienen cáncer diagnosticado pueden observarse lesiones variceliformes extensas fuera del dermatoma, el cuadro anterior también puede aparecer en las personas por lo demás normales, con un número menor de lesiones. La infección intrauterina y la varicela antes de los dos años de edad también se acompañan de zoster a temprana edad.

A veces, días después, surge una lesión variceliforme y rara vez aparece una lesión secundaria de zoster después de la varicela. Las pruebas de laboratorio más utilizadas son: la identificación del virus por microscópica electrónica, el aislamiento en cultivos celulares, la demostración de un antígeno vírico en frotis por medio de anticuerpos fluorescentes, la detección de DNA viral por reacción en cadena de la polimerasa ó un incremento de anticuerpos séricos contra él, aunque son útiles en los casos complicados y para estudios epidemiológicos.

En la actualidad se cuenta en el mercado con diversas pruebas que detectan anticuerpos. En los preparados de material obtenido por raspado de la base de la lesión y teñido con Giemsa pueden identificarse células gigantes multinucleadas, estas células no aparecen en las lesiones de enfermedad vacuna (vaccina).

Generalmente está patología es benigna, excepto cuando presenta complicaciones sépticas cutáneas, neumonías y encefalitis (11,12,14)

En la Fig. 7 se muestra remarcada el área de cicatrización del herpes zoster en una mujer de 68 años que padeció un herpes zoster de la primer rama del nervio trigémino (lado izquierdo), en la Fig. 8 se muestra una mujer de 82 años con herpes zoster de 60 días de evolución, la cual describe su dolor como "Siento que el brazo se me quema, me arde y siento que me abren con un cuchillo y me ponen alcohol en las heridas".



Fig. 7. Neuralgia post-herpética de la cara. (16) Fig. 8 Neuralgia post-herpética en Tórax y brazo. (16)

1.5.4. CITOMEGALOVIRUS (CMV)

Puede permanecer latente dentro del cuerpo humano durante toda una vida, en la práctica la mayoría de las personas están infectadas con distintos virus, pero el sistema inmunitario generalmente evita que produzcan enfermedad activa, ante episodios (aunque sea transitorios) de inmunodepresión, sea cual fuere la causa, se produce la reactivación de la infección latente, el CMV puede causar severos daños en caso de compromiso inmunitario, por lo cual se observa con una elevada frecuencia en los pacientes HIV positivos, el riesgo de desarrollar la enfermedad del CMV es mayor cuando los recuentos de células CD4 están por debajo de 100, se estima que más de un 75 % de las personas con HIV son portadores del CMV, lo cual no significa que todos vayan a desarrollarla.

Los órganos de choque de la infección viral son el ojo y el tracto gastrointestinal, en el ojo puede dar origen a una retinitis (o inflamación de la retina), las personas con retinitis causada por CMV pueden tener visión borrosa, cambios inusuales en la vista, o ver pequeños puntos móviles, también pueden sentir como si una sombra hubiera caído sobre sus ojos, esta enfermedad causa la pérdida parcial de la visión en personas con HIV, lleva a la ceguera en el 90 % de los casos en ausencia de tratamiento, la retinitis por CMV afecta al 20 - 40 % de los pacientes severamente inmunodeprimidos.

En el tracto gastrointestinal, las manifestaciones son diarrea, dolor abdominal, pérdida de peso, fiebre, pérdida de apetito o disfagia (dificultad deglutoria), si la infección no es diagnosticada y por ende, tratada, puede extenderse a otros sitios y sistemas, dando origen a gran cantidad de síntomas que dependen de los órganos comprometidos.

Puede causar una neuropatía dolorosa o sensación de adormecimiento en el territorio correspondiente a la inervación de la raíz nerviosa afectada. La mielitis (compromiso de la médula espinal) por CMV originará parestesias en miembros inferiores con dificultad de la marcha (14)

1.5.6. MONONUCLEOSIS INFECCIOSA

El agente causante es el virus de Epstein-Barr guarda relación íntima con la patogenia de varios linfomas, del cáncer nasofaríngeo, y con algunos casos de cáncer gástrico; a veces se presenta en enfermos de SIDA, en personas que reciben otros trastornos médicos que obligan a usar terapia inmunosupresora por largo tiempo.

La mononucleosis infecciosa se ve primariamente en adolescentes y adultos jóvenes, aunque ocasionalmente pueden observarse casos en niños pequeños y ancianos, el espectro de la enfermedad es muy amplio.

El comienzo de la enfermedad puede ser brusco o estar precedido por escalofríos, sudoración, anorexia o malestar general.

La mononucleosis infecciosa se caracteriza por un inicio lento con síntomas como fatiga, malestar, dolor de cabeza y dolor o irritación de la garganta que posteriormente da como clásica tríada clínica una inflamación de las amígdalas, que puede ser extremadamente severo y linfadenopatías a menudo acompañada de hepatoesplenomegalia (Como se observa en la Fig. 9)

La fiebre puede llegar a los 40° C y remite en 1 a 2 semanas. La faringoamigdalitis se acompaña de un exudado grueso en aproximadamente la mitad de los pacientes y ocasionalmente puede verse petequias en el paladar:

Las linfadenopatías se presentan en más del 90% de los pacientes y habitualmente son simétricas, involucrando a la cadena cervical.

También puede haber compromiso de ganglios cervicales anteriores, submaxilar, axilares e inguinales. Habitualmente las adenopatías remiten en pocos días a semanas, dependiendo de la severidad de la enfermedad, la esplenomegalia es máxima en la segunda semana y es detectable en la mitad de los pacientes con mononucleosis si se busca regularmente durante el curso de la enfermedad.

Se produce hepatomegalia en el 10 al 15% de los pacientes, con leve aumento asociado de las enzimas celulares hepáticas, pero sólo el 5% de los pacientes reciben ampicilina durante el curso de su enfermedad, más del 90% puede desarrollar una erupción maculopapular pruriginosa, aunque no se conoce el mecanismo exacto, habitualmente no implica una respuesta alérgica a la penicilina.

La rotura esplénica, anunciada por dolor abdominal, más comúnmente ocurre en la segunda o tercera semana de la enfermedad.

Esta complicación rara a menudo es precedida por un traumatismo y obliga a aconsejar evitar los deportes de contacto y una palpación enérgica del bazo durante las primeras semanas de la enfermedad.

Existen algunas complicaciones neurológicas en menor porcentaje y pueden presentarse como una encefalitis, meningitis, Síndrome de Reye y parálisis de pares craneales, también se observa anemia hemolítica autoinmune haciéndose evidente la hemólisis luego de la segunda semana de enfermedad.

La trombocitopenia es común, pero rara vez es severa. (3) El cuadro hematológico se advierte mononucleosis y linfocitosis. De 50% o más, que incluye un 10% o más de células atípicas; el establecimiento de la infección ocurre en pocas semanas, pero una porción muy pequeña de enfermos necesita meses para recuperar su nivel de energía anterior a la enfermedad, no hay pruebas que dicha situación se deba a la presencia anormal de la infección en una forma crónica.

En niños de corta edad, la enfermedad suele ser leve y más difícil de identificar, en el 4 % de los adultos jóvenes infectados se manifiesta ictericia, si bien al 95% de ellos detectaron anomalías en las pruebas de función herpética, en un 50% surge esplenomegalia. La enfermedad dura de una a varias semanas y rara vez culmina en la muerte, es más intensa en los adultos y en los ancianos. (11,12)



Fig. 9 Mononucleosis infecciosa provocada por Epstein Barr (17)

1.5.6. EXANTEMA SUBITO

El virus HVH-6 es un virus linfotrópico y cosmopolita, el 45% de los niños, son seropositivos para el HVH-6 a los dos años de edad.

El exantema súbito o roséola es una enfermedad exantemática frecuente en los niños menores de 4 años y benigna, se caracteriza por la fiebre elevada (41°C) durante 3 ó 5 días, seguida de erupción cutánea generalizada que se mantiene entre 24 y 48 hrs.

La lisis de la fiebre es seguida de una erupción maculopapulosa en el tronco y más tarde en el resto del cuerpo, que palidece y desaparece pronto.

Estos síntomas por son común leves, pero se han notificado convulsiones febriles, además incluye fiebre alta sin erupción e inflamación de la membrana del tímpano y en raras ocasiones, encefalitis, convulsiones recurrentes o hepatitis fulminante, en adultos inmunocomprometidos se ha descrito un síndrome similar al de mononucleosis, en pacientes con inmunodeficiencia adquirida, la infección del HVH-6 se asocia con la neumonitis.

Se desconoce el modo de transmisión, pero el genoma del virus puede persistir en los linfocitos y en las glándulas salivales.

La replicación del virus en las células T y la viremia pueden estimular la producción de interferón, lo que provocaría fiebre alta. La presencia de células T infectadas o la activación de hipersensibilidad retráida mediada por las células T en la piel podrían ser la causa de la erupción.

La enfermedad se controla y se cura eficazmente por inmunidad celular, aunque el virus establece de por vida una infección latente de célula T. Este virus puede provocar también síndromes de mononucleosis y linfadenopatía y puede contribuir a al patogénesis del SIDA. (3,11)

En la Fig. 10 se observa la infección primaria del HHV-6 (salpullido en el pecho del infante), la cual puede diseminarse a otros órganos.

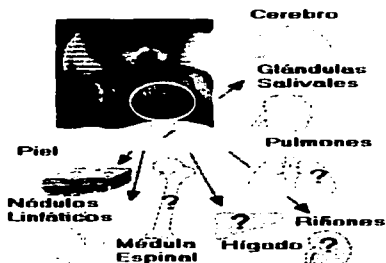


Fig. 10 Exantema súbito (18)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1.5.7. SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA

Este síndrome clínico también es provocado por el virus EBV (Epstein-Barr). Los pacientes presentan cansancio crónico y también febrícula, debilidad muscular e incapacidad para concentrarse.

La única prueba de laboratorio que puede resultar anormal es una cierta elevación del título de anticuerpos frente a EBV, la mayoría de los pacientes no muestran un patrón clásico de infección por EBV o de recaída de la misma, por lo que existen serias dudas sobre el papel del virus en este síndrome. (7)

1.5.8. ENFERMEDAD LINFOPROLIFERATIVA INDUCIDA POR EL EBV EN ENFERMOS INMUNODEPRIMIDOS

Los pacientes inmunodeprimidos, principalmente los que presentan un déficit congénito de la función de los linfocitos T, pueden sufrir formas malignas de la infección por EBV, que conduce a la aparición de linfomas y de otros tumores invasivos, asimismo los pacientes con VIH pueden padecer lesiones bucales inducidas por el EBV, que reciben el nombre de leucoplasia peluda (ver Fig.11). (3,7)

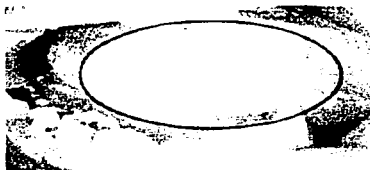


Fig.11. Leucoplasia peluda. (14)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1.5.9. ASOCIACIÓN A NEOPLASIAS EN EL SER HUMANO

1.5.9.1. LINFOMA DE BURKITT

El linfoma de Burkitt, es un tumor monoclonal de linfocitos B maligno de la mandíbula y de la cara (Fig. 12), contiene viriones y secuencias de DNA del EBV en su interior, tal y como ha puesto de manifiesto la microscopía electrónica; a la luz de los avances científicos se sospecha que el EBV interviene como cofactor en la patogenia del linfoma de Burkitt.

Este tumor es excepcional fuera de África y los casos observados no se asocian al EBV. En las regiones de África afectadas por la enfermedad, los niños suelen adquirir el virus a edad temprana y además, sufren una exposición intensa a la malaria.

El EBV puede inmortalizar las células, que continúan desarrollándose debido a la depresión inmunitaria inducida por la malaria. (3,11)

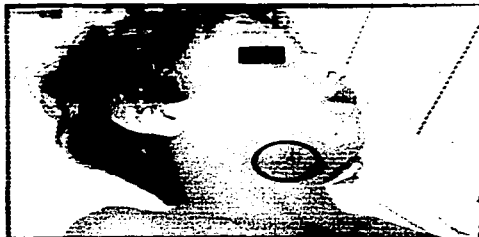


Fig.12 Lesión del Linfoma de Burkitt. (19)

TECS CON
FALLA DE ORIGEN

1.5.9.2. CARCINOMA NASOFARINGEO

El EBV se asocia también a otro tumor, el carcinoma nasofaríngeo, el cual es un tumor endémico en el extremo Oriente, afecta a los adultos y las células tumorales contienen DNA del EBV, a diferencia del linfoma de Burkitt, en el que las células tumorales se derivan de los linfocitos, las células del carcinoma nasofaríngeo son de origen epitelial. (3,7,11)

1.5.10. OTROS TUMORES EN RELACIÓN CON EL EBV

Se han obtenido pruebas del genoma del EBV en carcinomas linfopiteliales de las glándulas salivales, paladar, timo, glándulas parótidas y también en algunos casos de cáncer de pulmón y estómago, pruebas recientes sugieren que de 6 a 10% de los carcinomas gástricos tienen el genoma del EBV en sus células neoplásicas, más bien del tipo clásico indiferenciado en el que se destaca el estroma linfoide. (3,7,11)

1.5.11. ENFERMEDAD POR INCLUSIÓN CITOMEGALICA CONGENITA

El 20% de todos los niños con infección congénita por CMV (Citomegalovirus) son sintomáticos al nacer, se demuestra con mayor facilidad aislado el virus en la orina del lactante durante la primera semana de vida y pueden manifestar hepatoesplenomegalia, ictericia, petequias, microcefalia, coriorretinitis y calcificaciones cerebrales.

El virus afecta al feto por vía ascendente desde la cerviz o por vía placentaria a través de la sangre materna, es posible que la cerviz sea la vía principal en las madres inmunizadas, y la sangre placentaria lo sea en las que sufren la infección primaria durante el embarazo, la infección primaria de la madre es la que causa

alteraciones más graves en el neonato, incluyendo sordera y retraso mental.

Pueden producirse letargo, problemas respiratorios y convulsiones poco después del nacimiento, a menudo seguido de muerte en días a pocas semanas.

La forma severa de la enfermedad se presenta en un 25% en niños sintomáticos, el otro 75% de los niños sintomáticos presentan retraso psicomotor, hepatomegalia o sordera.

Estos lactantes tienen síntomas y signos de infección generalizada grave que afectan en especial el sistema nervioso central y el hígado, en grados variables surgen ictericia, petequias, púrpura, calcificaciones intracerebrales e infiltrados pulmonares.

Al penetrar en el organismo el citomegalovirus infecta a los linfocitos y leucocitos y se disemina por todo el cuerpo en el interior de las células (ver Fig. 13) (3,7,11)

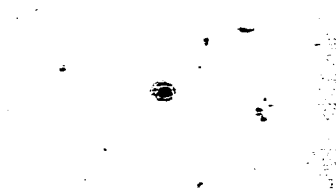


Fig.13.Inclusión nuclear del Citomegalovirus. (14)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1.6.11.1. CITOMEGALOVIRUS PERINATAL

Las mujeres embarazadas en muchas ocasiones albergan al CMV en el cervix, experimentando una reactivación, en lugar de una infección primaria, alrededor de la mitad de los niños que nacen a través de un canal de parto infectado adquieren el CMV y lo excretan a partir de la tercera o cuarta semana de vida; Los lactantes también pueden adquirir CMV a través del calostro o de la leche materna.

En neonatos sanos, la infección perinatal no provoca la aparición de una enfermedad clínica evidente. Otra manera de adquirir el CMV por parte de los recién nacidos es a través de las transfusiones sanguíneas, si se exponen a los bebes seronegativos a sangre de donantes seropositivos un porcentaje adquiere la infección en el periodo posnatal inmediato.

La infección en el periodo perinatal a través de transfusiones de sangre puede ser seria o hasta letal.

Si él bebe prematuro adquiere el CMV a partir de una transfusión sanguínea, es probable que presente síntomas clínicos significativos, siendo la neumonía y la hepatitis los más graves.

La mayoría de los niños que adquieren CMV en el periodo perinatal es asintomática, algunas veces pueden verse neumonía y manifestaciones del síndrome de mononucleosis, comenzando durante los 3 primeros meses de vida, pero todavía no se han detectado secuelas a largo plazo en el SNC. (3,7)

1.6.11.2. CITOMEGALOVIRUS EN EL ADULTO

En las poblaciones socioeconómicas pobres y en los países subdesarrollados es característica la infección por CMV post-natal, evidentemente como resultado de las condiciones de hacinamiento.

En los adultos jóvenes, la tasa de seropositividad aumentan rápidamente, al llegar a los 35 años de edad, la mayoría de la población muestra evidencia serológica de infección previa, existen pruebas de que muchas de estas infecciones se transmiten sexualmente o al menos por contacto íntimo (semen y en el cerviz). (7)

1.6.11.3. MONONUCLEOSIS POR CITOMEGALOVIRUS

Puede ocurrir en niños pero se ve más en adultos, la fiebre es el síntoma dominante, acompañado por una linfocitosis absoluta de linfocitos atípicos que se detectan de 1 a 2 semanas después del comienzo de la fiebre.

Las pruebas de función hepática están un poco elevadas, pero habitualmente no se asocian con hepatitis o ictericia severa. El cuadro clínico de la mononucleosis por CMV postransfusional, después de 3 a 4 semanas, es el mismo que el descrito para la mononucleosis por CMV espontánea.

Estudios asociados incluyen neumonía intrínseca, hepatitis (con o sin granulomas), meningoencefalitis, síndrome de Guillian Barré, miocarditis, anemia hemolítica y trombocitopenia. (3)

1.5.11.4. CMV EN PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS

Las infecciones primarias y reactivaciones de CMV se manifiestan 2 meses postrasplante, afectando a casi todos los receptores de trasplante renal y a la mitad de los receptores de la médula ósea.

Estas afecciones renales por el CMV pueden provocar una disminución de las funciones renales. Los pacientes con leucemia o linfoma, especialmente los niños, tienen alto riesgo de adquirir infección por CMV. (3)

1.6.11.6. CITOMEGALOVIRUS POSTRANSFUSIONAL

Antiguamente, la mononucleosis postransfusional (MPT) se describía frecuentemente como una complicación quirúrgica.

Por postransfusión suele provocar una infección asintomática. Después de la transfusión a las 3 o 5 semanas suele presentarse fiebre, la esplenomegalia y la linfocitosis atípica. (7)

1.4.11.6. CITOMEGALOVIRUS POSTRASPLANTE

Se trasmite por los trasplantes de algunos órganos como: riñón, médula ósea, etc. (7)

1.6.11.7. CITOMEGALOVIRUS CONGENITO Y NEONATAL

Los recién nacidos infectados por CMV muestran evidencia clínica de la enfermedad en forma de microcefalia, calcificación intracerebral, hepatosplenomegalia o erupción cutánea, la infección congénita por CMV puede provocar en niños hipoacusia unilateral o bilateral y retraso mental (ver Fig. 14). (7)



Fig. 14. Citomegalovirus congénito. (14)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1.6.11.8. CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS

La *retinitis* causada por el CMV sólo se observa en pacientes con grave inmunodeficiencia, los síntomas habituales consisten en visión borrosa y pérdida de la agudeza visual. El examen de fondo de ojo revela hemorragias y exudados.

La enfermedad pulmonar de los pacientes inmunodeprimidos adopta la forma de una neumonía intersticial, algunos pacientes con infección por CMV y enfermedad pulmonar no presentan otros patógenos en la broncoscopia diagnóstica, por lo que es posible que sea el CMV el causante de la neumonía. (7)

1.5.12 SARCOMA DE KAPOSÍ

El sarcoma de Kaposi se inicia como manchas, placas ó nódulos eritematosos ó violáceos de diferentes tamaños, generalmente cutáneos, aunque existen formas de presentación ganglionar sin lesiones de la piel ó como lesiones de la mucosa del intestino, normalmente no hacen relieves, se localizan principalmente en la mucosa de la boca, en la encía y sobre todo en el paladar, sin embargo también se presentan en otras partes del cuerpo como en la lengua en la Fig. 15 cuadro derecho y en la parte superior del cuerpo como: cabeza, torax y cuello (manchas como se presenta en la Fig. 15 cuadro izquierdo).

Estas lesiones progresivamente van haciendo relieve hasta convertirse en una masa tumoral de crecimiento rápido.

En estudios en Colombia en 1994 se observó que en las biopsias del Sarcoma de Kaposi de pacientes con SIDA, se encontró la presencia del herpesvirus humano 8 (HHV-8), aunque no se conoce con exactitud el modo de transmisión, se menciona que podría deberse al contacto sexual u otros fluidos como la saliva, sin embargo solo se desarrolla cuando el individuo esta en un estado de inmunodepresión. (20,21)



Fig. 15 Características clínicas del Sarcoma de Kaposi (16)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1.6. PATOGÉNESIS

En la infección primaria, el virus se replica en las células epiteliales y en los ganglios linfáticos regionales, y luego se disemina.

Un gran porcentaje de estas infecciones son asintomáticas, después de la replicación del virus en las células epiteliales del sitio por donde entró, se desarrolla una reacción inflamatoria local con lisis celular, produciéndose la lesión característica.

De la infección primaria el virus se disemina hacia las células adyacentes y puede acabar penetrando en las terminales nerviosas sensoriales periféricas, mediante transporte retrógrado a través del axón, y llegar a los ganglios sensoriales e infectar el Sistema Nervioso Central (SNC) (ver Fig.16).

En este sistema, se establece una infección latente (en este lugar puede permanecer en un estado minimamente activo o sin replicación, donde la expresión proteica viral desaparece) y solo se detecta un producto de transcripción denominado LAT (latencia asociado a la transcriptasa), que no codifica para proteína alguna conocida, pero participa en el control de la latencia. Durante este periodo, el DNA viral se mantiene como episoma (NO SE INTEGRA EN EL GENOMA CELULAR) con la inducción de latencia, el virus podría escapar más fácilmente de la vigilancia inmune.

El ADN viral integrado al DNA de las neuronas se reactiva bajo ciertos estímulos, aunque no está del todo claro el proceso que induce la reactivación viral, se sabe que el estrés ayuda a desencadenar la reactivación, al igual que los rayos UV, las hormonas, los traumatismos físicos o emocionales, el frío, la depresión inmunitaria, la luz solar, el malestar gástrico, la fiebre.

El virus permanece latente en los ganglios en el 50 al 90% de la población adulta para volver a salir por reactivación causada por los factores anteriormente enunciados. Durante la reactivación, el virus recorre el camino inverso hacia la periferia, siguiendo los nervios sensitivos.

Una vez que alcanza las áreas cutáneas, se disemina de célula a célula, hasta que el sistema inmunológico limita la infección de nuevo.

La viremia es más frecuente en niños desnutridos, en adultos con deficiencia de inmunidad mediada por linfocitos T y ocasionalmente, en individuos inmunocompetentes.

La mayoría de las personas mayores de 3 años, portan el virus en forma latente como consecuencia de una infección previa.

La reactivación viral se produce a pesar de la presencia de los anticuerpos, desencadenando un doble efecto: 1) estimular la replicación viral en el nervio y 2) deprimir momentáneamente la inmunidad celular. (11,12,14)

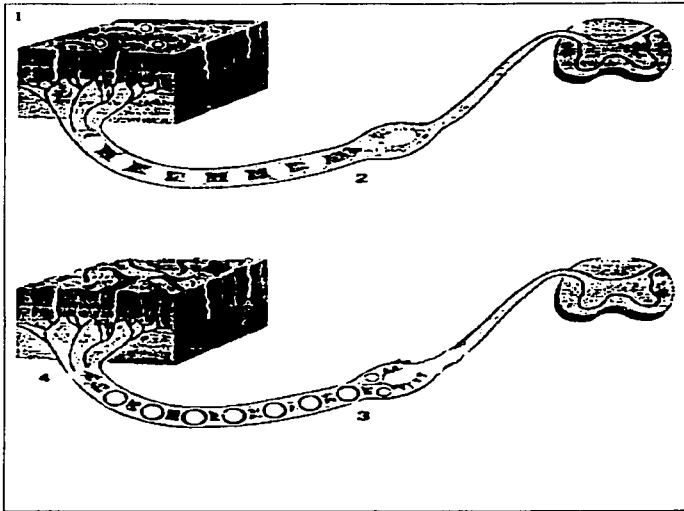


Fig. 16 Patogénesis de la infección por el herpesvirus simple. 1. Penetración del virus en la piel, replicación local y entrada del virus en las neuronas cutáneas. 2. Emigración hacia los axones y ganglios de las raíces nerviosas. 3. Síntesis de viriones infecciosos. 4. Emigración de viriones infecciosos hacia la epidermis. (8)

1.7. DIAGNOSTICO

La familia herpesviridae comprende una serie de virus DNA cuya característica biológica más notable es su capacidad de producir latencia.

Tras la infección primaria, sintomática o no, el virus permanecerá latente en diversos tipos celulares o tejidos que les son propios a cada miembro de la familia. Sin que se conozcan bien los mecanismo íntimos y últimos que desencadenan el fenómeno, se van a producir reactivaciones con replicación y producción de nuevas partículas víricas.

Además de la infecciones primarias y las reactivaciones, en algunos herpesvirus se ha demostrado la posibilidad de que un individuo sea infectado por una copia del mismo virus distinta a la que alberga en forma latente, es el fenómeno conocido como reinfección, cuya extensión o importancia clínica no se conoce satisfactoriamente por el momento.

En cualquiera de estas tres circunstancias es posible la aparición de síntomas clínicos relacionados con la infección. Estudios epidemiológicos demuestran que todos los virus de la familia Herpesviridae son extraordinariamente ubicuos y están ampliamente extendidos en la población en general, una gran proporción de población adulta presentará anticuerpos, reflejo de una primoinfección en una etapa previa de su vida y manifestación de la infección latente.

Esto condicionará el diagnóstico serológico y la interpretación de los resultados de otras pruebas diagnósticas de laboratorio.

Sin embargo la mayor parte de la infecciones, sean del tipo que sean, son asintomáticas, cuando lo son, oscilan clínicamente desde las benignas a las que cursan con grave compromiso de la salud o la vida del paciente, lo cual es motivo indispensable para conocer los diagnósticos de laboratorio adecuados para cada caso, tomando en cuenta la inespecificación de los signos y síntomas clínicos que se presentan (ver Cuadro No. 3).

En los últimos años se ha producido una serie de circunstancias que aconsejan la recopilación y análisis críticos de la técnicas diagnósticas:

- 1) El impacto de las nuevas tecnologías como son la disponibilidad de anticuerpos monoclonales que simplifican y generalizan el diagnóstico [herpesvirus simple (HSV), citomegalovirus (CMV), herpesvirus zoster (HVZ)] o ayudan en la interpretación de resultados (CMV), además de las técnicas de biología molecular principalmente la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR)
- 2) La descripción reciente de nuevos virus dentro de la esta familia, como el caso de los herpevirus humanos tipo 6 y 7.
- 3) Los nuevos cuadros clínicos asociados a los miembros, recientes o no, de la familia, como el exantema súbito (herpesvirus human 6) o los síndromes linfoproliferativos en inmunodeprimidos (virus Epstein- Barr).
- 4) La creciente población de pacientes inmunodeprimidos atendidos en hospitales y en centros de asistencia primaria, bien a consecuencia del avance de la medicina (trasplantados, mayor prevalencia de neoplasias) o

por razones coyunturales (SIDA). Debido a la relación existente entre carencias inmunitarias e infecciones por herpesvirus.

- 5) La utilización en la práctica clínica de antivirales eficaces y seguros, con la aparición de cepas resistentes, lo que supone un nuevo reto para el laboratorio. (20)

Cuadro No. 3 Diagnóstico de Laboratorio para los Herpesvirus Humanos (20,21)

<p>HEPESVIRUS HUMANO SIMPLE</p>	<p>Se basa en el aislamiento del virus en cultivo o células (fibroblastos de pulmón de embrión de humano o células VERO –riñón de mono Cercophiteccus aethiops-) a partir de muestras clínicas de líquido vesicular ó biopsia cutáneas, el HSV crece de 24 –48 hr.</p> <p>También pueden realizarse tinciones directas a partir de las muestras genitales u orales con anticuerpos anti-HSV y visualizarse en microscopia de fluorescencia.</p> <p>Están disponibles reacciones serológicas que cuantifican anticuerpos IgM e IgG.</p> <p>Utilización de las técnicas de biología molecular: PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa) detecta el DNA viral, sobre todo en caso de encefalitis debido a la sensibilidad de estas técnicas.</p>
--	--

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Continuación

<p>HERPESVIRUS HUMANO TIPO - 3 (VZV)</p>	<p>Se basa en el aislamiento del virus en el cultivo celular (fibroblastos de pulmón de embrión de humano o MCR5) a partir de muestras clínicas, como líquido vesicular. También se realiza en células <i>shell viral</i> con suero monoclonal anti VZV (Varicela Zoster Virus), acortándose el tiempo de emitir resultados.</p> <p>Utilizando reacciones serológicas que cuantifican a los anticuerpos IgM e IgG, como la fijación al complemento, ELISA, aglutinación en látex, fluorescencia antimenbrana (FAMA).</p> <p>Utilización de la técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR), detectando al DNA viral en el diagnóstico de encefalitis.</p>
<p>HERPESVIRUS HUMANO TIPO - 4 EPSTEIN-BARR</p>	<p>El cultivo no es el método de referencia para el EBV, empleándose sólo en investigación.</p> <p>Las reacciones serológicas como: la aglutinación de anticuerpos heterófilos, titulación del suero en la reacción de Paul -Bunnell, la prueba de ELISA que detecta los anticuerpos IgM anti EBV-VCA.</p> <p>La utilización de la técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa para la detección del DNA viral.</p>

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Continuación

<p>HERPESVIRUS HUMANO TIPO-5 (CITOMEGALOVIRUS)</p>	<p>El aislamiento del virus se realiza en cultivos celulares (fibroblastos de pulmón de embrión de humano ó en MRC5) a partir de muestras clínicas de sangre, orina y muestras respiratorias (lavado broncoalveolar) ó biopsias hepáticas. También se puede emplear los cultivos de <i>shell vial</i>, tinción de anticuerpos monoclonales anti pp72 del CMV para poder dar resultado en menor tiempo de 18-24 hr.</p> <p>Se puede realizar la detección del antígeno pp65 del CMV en los polimorfonucleares de sangre periférica prueba de la antigenemia, siendo esta de gran importancia clínica debido a que se puede saber el progreso de la infección por CMV, así como la utilidad del tratamiento, al poder dar resultados cuantitativos, el tiempo de emisión de los resultados es de 6 hr.</p> <p>Se utilizan reacciones serológicas para la cuantificación de los anticuerpos IgM e IgG, a través de las técnicas de fijación del complemento, ELISA, aglutinación con látex, inmunofluorescencia indirecta, prueba de fluorescencia anticomplemento.</p> <p>Pruebas de histopatología</p> <p>Utilización de la técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) para la detección del DNA viral.</p>
---	--

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Continuación

<p>HERPESVIRUS HUMANOS 6 Y 7</p>	<p>El método de aislamiento del virus a partir de la saliva es posible durante la infección activa y también durante la fase de latencia, sin embargo debido a su homología ente el herpesvirus tipo 6 y 7 hace que no se recomiende el diagnóstico de rutina.</p> <p>Utilización de pruebas serológicas para la cuantificación de las IgG como la inmuno fluorescencia, ELISA.</p> <p>Se utiliza la técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) para la detección del DNA viral en suero, plasma o líquido cefalorraquídeo LCR.</p>
---	---

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CAPITULO II: MANEJO FARMACO-TERAPEUTICO

2.1. INTRODUCCION

Los virus no son susceptibles a los medicamentos empleados en la quimioterapia antibacteriana y tampoco a los empleados en las enfermedades producidas por protozoarios.

La multiplicación de los virus se da por una distorsión del metabolismo de las células invadidas, que sintetizan los ácidos nucleicos y las proteínas virales, en el núcleo ó en el citoplasma de la célula. Los agentes antivirales deben ser de alta especificidad para actuar sobre los virus, pero es muy difícil, debido a que los procesos metabólicos que se deben inhibir son los celulares, por lo cual resultan tóxicos para el organismo huésped.

Sin embargo el virus es un organismo distinto desde el punto de vista genético y antigénico del huésped y las enzimas virales. Una dificultad terapéutica es que los síntomas y signos de las enfermedades virales aparecen cuando el crecimiento del virus ha disminuido ó ha cesado, las manifestaciones clínicas se deben a procesos orgánicos del huésped, sobre todo inflamatorios.

Los antivirales son eficaces para el uso profiláctico o en las fases precozes de la enfermedad, por lo cual es necesario un diagnóstico rápido y preciso, el cual muchas veces no es tan fácil realizar. Los mecanismos utilizados de los antivirales son: 1) impidiendo la penetración del virus en la célula huésped, como la amantidina, por vía oral, la cual posee una acción benéfica contra la el virus de la Influenza (gripa); 2) Deteniendo la multiplicación de los virus por inhibición de la síntesis de los ácidos nucleicos (DNA viral), usando análogos o derivados de

las pirimidinas y purinas, el mecanismo de competición impide la síntesis de los mismos, estos fármacos se dividen en dos grupos, el grupo A son los derivados de la pirimidinas (idoxuridina), y los del grupo B los cuales son los derivados de las purinas (vidarabina y aciclovir); 3) el interferón, es una glucoproteína producida por las células infectadas por el virus y en respuesta a ellos, inhibe su crecimiento por interferencia con la síntesis de todos los elementos proteicos esenciales del virus y también su replicación o duplicación, su acción es en DNA y en RNA, es crucial que el interferón deba obtenerse de células humanas (leucocitos), debido a su alta especificidad. (22)

2.2. CLASIFICACION

A continuación se describen de acuerdo a su mecanismo de acción los antivirales más conocidos y utilizados como son: la idoxuridina, vidarabina, aciclovir, penciclovir, famciclovir, foscarnet, ganciclovir, sorivudina y trifudina, capaces de detener la multiplicación del herpesvirus dentro de las células del hospedero.

2.3. IDOXURIDINA

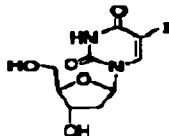


Fig. 17 Estructura de la Idoxuridina. (23)

2.3.1. ORIGEN Y QUÍMICA:

La idoxuridina o IDU (Idulea) es un compuesto nucleótido de origen sintético derivado de la pirimidina, que se diferencia del nucleótido timidina por el reemplazo del grupo metilo por un átomo de yodo (ver Fig. 17), actúa como antimetabolito en competición con la timidina por lo tanto interfiere en la síntesis del DNA viral.

2.3.2. FARMACODINAMIA:

En la multiplicación de los virus DNA es esencial la formación del DNA, uno de cuyos precursores es la timidina; la célula infectada por el virus del herpes, virus DNA, utiliza la IDU, nucleósido de estructura química muy semejante a la de la timidina, para formar un DNA "fraudulento" o incompleto, de manera que el virus no puede infectar a otras células, ni replicarse.

La IDU actúa como un antimetabolito en competición con el nucleósido timidina en las reacciones que llevan a la síntesis del DNA.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2.3.3. ACCION EN EL ORGANISMO:

Esta interferencia en la síntesis del DNA es capaz de deprimir el sistema hematopoiético, con producción de leucopenia y trombocitopenia. La IDU no es recomendada para uso sistémico debido a su rápida destrucción en el organismo.

La aplicación en el ojo produce una inhibición de crecimiento epitelial, pero no provoca lesiones de córnea, ni retardo de la curación de heridas corneanas que afectan al epitelio, sin embargo al aplicarla en heridas que afectan al estroma corneano, la regeneración se realiza lentamente. (22,24,25)

2.3.4. FARMACOCINETICA:

La IDU se absorbe por todas las vías, incluyendo la conjuntiva cuando se aplica en forma tópica, pero se absorbe muy poco. Al absorberse - aplicación local ó sistémica - sé metaboliza rápidamente en el organismo - no se conoce muy bien las sustancias formadas - y los metabolitos se excretan alrededor del 75% en la orina.

2.3.5. TOXICIDAD:

En pacientes con cirugía ocular su la aplicación de la IDU retarda la cicatrización de la córnea, al igual que en as queratitis profundas - herpes del estroma -, por lo cual esta contraindicada el uso de la IDU.

En ocasiones se presenta edema o inflamación de la conjuntiva y los párpados - o en las mucosas bucales - con prurito, ardor y fotofobia; todo desaparece al suspender el medicamento.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2.3.6. PREPARADOS:

Iodoxuridina, USP (Idulea, NR; Dendid, NR). Expendida como colirio al 0.1% en solución de alcohol polivinílico al 1.4 %, y pomada oftálmica y dérmica al 0.1 % en excipiente hidrosoluble. Concentración usual: 0.1 % - localmente -.

2.3.7. INDICACIONES TERAPEUTICAS Y PLAN DE ADMINISTRACIÓN:

Se emplea en las infecciones por herpes tipo 1 principalmente, no se tiene acción en otras enfermedades virales o bacterianas.

Queratitis herpética: Debido a la posible resistencia viral, se ha empleado actualmente derivados de las purinas - vidarabina y aciclovir- son más eficaces. El empleo de la IDU es de 1 ó 2 gotas en el saco de la conjuntiva cada 2 hr. Día y noche, cuando hay mejoría, se utiliza cada 2 hr.

Durante el día solamente, hasta 10 días después de la curación completa, en casos leves se utiliza la pomada oftálmica al 0.1 %, 5 veces durante el día, sin aplicación nocturna. Los resultados son satisfactorios, cuando se trata de una úlcera corneana superficial, con alivio subjetivo dentro de las 24 hr. La curación epitelial se produce dentro de los 3 días de iniciado el tratamiento y la curación completa se obtiene en unos 10 días.

Estomatitis herpética: El herpes labial y bucal pueden tratarse con la solución o la pomada oftálmica al 0.1 % en aplicaciones locales cada 2 hr. día y noche - la pomada solo de día -, se obtiene una mejoría sustancial en 24 hr. y la curación completa en 4 días, el proceso dura alrededor de una semana. (22,24,25)

2.4. VIDARABINA

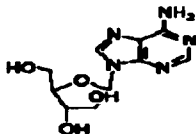


Fig. 18 Estructura de la Vidarabina. (23)

2.4.1. ORIGEN Y QUIMICA:

El primer medicamento contra el virus herpético de administración sistémica y utilizada probada fue la vidarabina, cuyo uso se aprobó en 1977 en U.S.A. Sin embargo, su toxicidad circunscribió su empleo a infecciones por los virus de herpes simple (HSV) y de la herpesvirus zoster (HVZ) que podían ser letales. Se han sintetizado análogos de los nucleósidos naturales que pudieran actuar en competición con ellos para interferir así en la síntesis, del DNA viral.

La vidarabina, Ara-A ó adeninarabinósido es un nucleósido de las purinas constituido por la base adenina unida al azúcar D-arabinosa, cuya estructura es muy semejante a la del nucleósido natural desoxiadenosina (ver Fig. 18).

2.4.2. FARMACODINAMIA:

En cultivos de tejidos animales, la vidarabina es muy tóxica, especialmente sobre los virus DNA, como los herpesvirus tipo 1 - encefalitis - y en el tipo 2 - el virus del herpes zoster - varicela y en el virus de vacuna ó vaccinia.

Los herpesvirus son inhibidos en las concentraciones de 3 mg /ml para la vidarabina y de 0.5 mg / ml para el aciclovir. Estos derivados de purinas poseen selectividad en los cultivos celulares y el virus desciende en forma manifiesta, mientras que las lesiones mucosas retroceden y la mortalidad se reduce sensiblemente sobre todo con la vidarabina.

En las infecciones humanas por los herpesvirus, la vidarabina es eficaz en la queratitis herpética - herpes tipo 1 - por aplicación local, tanto en la superficial ó epitelial como profunda ó del estroma que cura en un promedio de 10 días y en la encefalitis herpética -herpesvirus tipo 1- en que la mortalidad, antes era del 70 %, se redujo al 28 % por el tratamiento con vidarabina por vía intravenosa.

MECANISMO: in vitro en cultivos de tejidos infectados por herpesvirus se han demostrado que: 1) tanto la vidarabina como su metabolito principal en el organismo, el hipoxanrinarabinósido son activos contra los virus, pero el último es menos que el primero; 2) por la acción de la enzima timidinaquinasa viral se transforman en nucleosidomonofosfato que, por acción de las quinasas celulares se transforman en nucleosidotrifosfato, que tiene la propiedad de inhibir la DNA polimerasa viral, por lo que se impide formación del DNA del virus y por lo tanto su facultad de replicarse e infectar a otras células; 3) la vidarabina inhibe en forma mucho más efectiva la timidinaquinasa viral que la celular - la unión con la enzima es 200 veces más potente para el aciclovir- y este fenómeno explica la selectividad de la acción antiviral con respecto a las células orgánicas; 4) La inhibición enzimática es de carácter competitivo con respecto a los nucleósidos naturales, pero existe una especificidad con respecto a la timidinaquinasa viral con referencia a la celular; 5) La inhibición de la DNA polimerasa viral es mucho mayor - 30 veces para el aciclovir - que la celular, otra de las causas de la selectividad de la vidarabina y el aciclovir sobre los herpesvirus.

2.4.3. ACCION SOBRE EL ORGANISMO:

Son poco tóxicas en el hombre, la vidarabina por vía intravenosa es capaz de producir vómito y diarrea, temblores, mareos, ataxia, sin mayor trascendencia, en dosis elevadas trastornos hemáticos - leucopenia y trombocitopenia -, cuando se aplican en las mucosas ambos medicamentos no producen toxicidad sistémica.

La vidarabina por vía sistémica en mujeres embarazadas esta contraindicada, a menos que la vida del paciente este amenazada, el aciclovir no posee ninguna acción teratogénica.

2.4.4. FARMACOCINETICA:

Se absorbe por todas las vías (además, de las mucosas genitales y oculares), en las mucosas oculares pueden penetrar en el interior del ojo y actuar así en las lesiones corneanas profundas, por vía intravenosa, la vidarabina - encefalitis herpética - pasa a todos los tejidos - principalmente riñón, hígado y bazo - y al líquido cefalorraquídeo, alcanzando un 50 % de la concentración plasmática.

La vidarabina se metaboliza en el plasma sanguíneo y eritrocitos; El metabolito principal es el hipoxantinarabinósido ó Ara-Hx, que se produce por un proceso de desaminación regido por la enzima desaminasa. El fármaco y su metabolito se excretan en la orina, en mayor proporción este último, la vida media de la vidarabina es de 4 hr.

2.4.5. TOXICIDAD:

Es poco tóxico para el organismo, la aplicación en mucosas oculares y genitales pueden producir ardor y dolor locales - desaparecen al cesar el tratamiento - y con la vidarabina por vía intravenosa produce náuseas, vómitos, diarrea, temblores, mareos, ataxia, leucopenia y trombocitopenia - cuando se administran dosis mayores a las terapéuticas -

2.4.6. PREPARADOS:

La Vidarabina, USP (Vira- A, NR); Ica-A, NR; Plosarabina, NR, se expende en frascos ampollas de 5 ml suspensión; 1ml = 200 mg, cápsulas con suspensión oleosa oftálmica al 4 % y pomada oftálmica al 3 %, concentración y dosis usuales: 3 % - aplicación oftálmica- y 900 Mg - intravenoso -. El aciclovir, AMA-DE (Poviral, NR). Se expende en crema al 5 % y pomada oftálmica al 3 %. Concentración usual: 5 % - uso local -

2.4.7. INDICACIONES TERAPEUTICAS Y PLAN DE ADMINISTRACION:

En la *Queratitis herpética*: Existe una afección ocular (úlceras dendríticas) producida por el herpesvirus tipo 1 (HVS-1) son eficaz la vidarabina.

En la *encefalitis herpética*: Es producida por el herpesvirus tipo 1, se puede aislar de biopsias de cerebro de los pacientes afectados, se empleará la vidarabina por vía intravenosa lenta.

La dosis es de 15 mg/kg diarios en niños y adultos - 900 mg en un adulto común - administrada por venoclisis en un lapso de 12 hr. La curación del tratamiento es de 10 días, los resultados son satisfactorios. (24,25)

2.5. ACICLOVIR

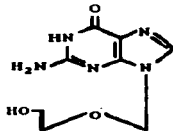


Fig 19. Estructura del aciclovir. (23)

2.5.1. ORIGEN Y QUIMICA:

El descubrimiento y obtención de aciclovir, aprobado inicialmente en 1982, sentó las bases para el primer tratamiento eficaz contra infecciones menos graves por HSV y HVZ en enfermos ambulatorios.

Investigaciones anteriores identificaron que el aciclovir intravenoso era mejor que la vidarabina en eficacia, toxicidad o en ambos parámetros en la encefalitis por el HSV y en infecciones por HVZ de pacientes inmunodeficientes el aciclovir o acicloguanosina (Poviral) es un compuesto sintético, análogo de los nucleósidos naturales (aciclico guanina) que no posee el radical 3'-hidroxil de la cadena lateral, el aciclovir es el único activo, con referencia a su metabolito principal, la 9-carboximetoximetilguanina que no lo es en absoluto, pero carece del azúcar que ha sido reemplazado por una cadena lateral aciclica unida a la purina.

Está constituido por la base guanina unida a una cadena lateral de hidroxietoximetilo, y su estructura sé semejante al del nucleósido natural desoxiguanosina, como se puede observar en la Fig. 19.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El aciclovir (ACV) se diferencia del nucleósido de guanosina debido a que tiene una cadena lateral acíclica (hidroxietoximetilo). (22,24)

2.5.2. FARMACODINAMIA:

Este compuesto debe fosforilarse para ser activo, la fosforilación sólo se produce en las células infectadas por ciertos herpesvirus, motivo por el cual resulta poco tóxico y no modifica el metabolismo de las células de huésped, el ACV tiene una acción selectiva frente a los herpesvirus debido a que ciertos miembros de esta familia inducen una timidinquinasa (TK) en las células que infectan, la timidinquinasa cataliza la fosforilación del ACV hacia una forma monofosfato. A partir de este punto, las enzimas de la célula huésped completan la progresión al difosfato y por último al trifosfato (ver Fig. 20).

La actividad del ACV frente a los herpesvirus está directamente relacionada con la capacidad del virus de inducir la TK. Los virus del herpes simple tipo 1 y 2 (HSV-1 y HSV-2) son los inductores de TK más activos y ACV los inhibe rápidamente. Los citomegalovirus inducen poca o ninguna TK y por tanto no son inhibidos.

El virus de la varicela zoster y el de Epstein-Barr se encuentran entre los dos extremos en cuanto a la inducción de TK y susceptibilidad al ACV se refieren. El ACV trifosfato inhibe la replicación viral compitiendo con el trifosfato de guanosina por la DNA polimerasa inducida por el virus. La mínima selectividad y toxicidad del ACV mejora al tener una afinidad 100 veces mayor por la DNA polimerasa viral que por la celular.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La polimerasa del DNA viral es capaz de incorporar la forma ACV trifosfato a la cadena de DNA viral en crecimiento, sin embargo esto determina el fin del crecimiento de la cadena, ya que no se dispone de grupo 3'-hidroxi en la molécula de ACV para proporcionar los puntos de fijación a un número mayor de nucleósidos.

Se han recuperado cepas resistentes de HSV de pacientes inmunocomprometidos, especialmente en pacientes con SIDA. (7,22,24)

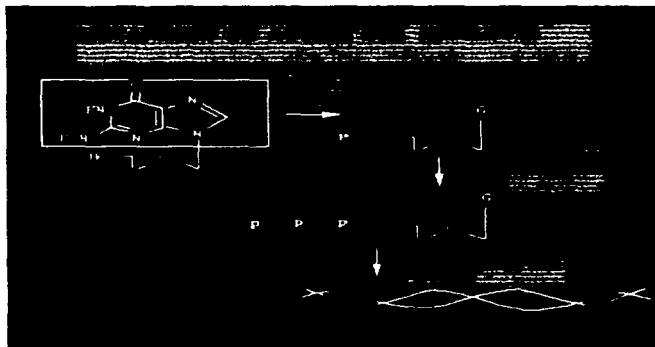


Fig. 20. Mecanismo de acción del aciclovir. (9)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2.5.3. ACCION SOBRE EL ORGANISMO:

En pacientes con ataques graves o frecuentes de herpes genital, el ACV oral previene efectivamente las recidivas, aunque elimina el virus del huésped y por tanto, debe tomarse diariamente para ser eficaz, cuando se interrumpe la administración del fármaco, puede aparecer una recidiva, pero la frecuencia de las reactivaciones es menor que la que se observa entre pacientes que no reciben el fármaco, el desconocimiento sobre su toxicidad de la ingesta crónica de ACV hace que se recomiende suspender su empleo después de 6 a 12 meses de uso; una vez suspendido el tratamiento, el paciente y el médico deben determinar si se ha modificado el patrón de recidivas.

2.5.4. FARMACOCINETICA:

Al ser absorbido el aciclovir se transforma en el organismo, el metabolito principal es la 9- carboximetoximetilguanina y se excreta en la orina, especialmente como aciclovir libre. La vida media del aciclovir es de 2 hr.

2.5.5. PREPARADOS:

El aciclovir se expende en cápsula, en pomada o en polvo para reconstituir y usar por vía intravenosa. El Valaciclovir es el pro fármaco de aciclovir, éster L-valil. Se dispone en tres formas: tópica, oral y parenteral, requiriéndose esta última para el tratamiento de las infecciones graves de los pacientes inmunodeprimidos.

La toxicidad del fármaco sobre la médula ósea es muy escasa, incluso en pacientes con trastornos hematopoyéticos, la infusión intravenosa rápida puede dar lugar a trastornos de la función renal, debido posiblemente a la cristalización

del fármaco en los túbulos renales, se ha descrito toxicidad del sistema nervioso central en pacientes tratados con altas dosis durante 10-14 días o más tiempo.

El aciclovir es el prototipo de un grupo de compuestos antivirales que son fosforilados dentro de la célula por una cinasa viral para volverse inhibidores de la síntesis de DNA del virus. Otros medicamentos que utilizan este mecanismo son el penciclovir, ganciclovir y sorivudina.

2.5.6. INDICACIONES TERAPEUTICAS Y PLAN DE ADMINISTRACION:

El aciclovir en aplicación local, en queratitis superficial (epitelial) como en profundas (del estroma), en pomada oftálmica al 3 %, 5 veces por día hasta la curación completa - dentro de los 10 días -. Con resultados excelentes.

En el herpes genital: Se afectan las mucosas genitales del hombre y de la mujer, se puede aplicar aciclovir crema al 5 % en las zonas dañadas, 6 veces por día durante 7 días, con resultados favorables. ACV es más eficaz en el tratamiento de las infecciones primarias de HSV o en las recidivas severas de los pacientes inmunocomprometidos, también es útil en la encefalitis herpética, el tratamiento del herpes genital en individuos sanos inmunocomprometidos tiene una eficacia mínima.

El aciclovir es activo en la queratitis herpética - herpesvirus tipo 1 -, en la aplicación local - más que la vidarabina - y el herpes simple genital - herpesvirus tipo 2-, el fármaco en aplicación local produce una rápida curación de las lesiones ya sea en el primer episodio de la enfermedad como en las formas recurrentes, en este último caso sobre todo en el sexo masculino, no es benéfico en el herpes simple labial.

El ACV se recomienda en la infección por el virus de la varicela zoster en los pacientes inmunodeprimidos o inmunocomprometidos si existe afectación ocular, el tratamiento intravenoso suele ser necesario, ya que este virus es menos sensible al ACV y se requiere altas concentraciones del fármaco en sangre. (7,22,24)

2.6. PENCICLOVIR Y FAMCICLOVIR

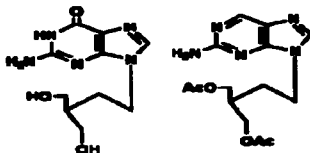


Fig. 21 Estructura del: Penciclovir (Izquierda) y Famciclovir (Derecha) . (23)

2.6.1. ORIGEN Y QUIMICA:

El penciclovir (9-{4-hidroxi-3-hidroximetilbut-1-il} guanina). Es un análogo de la nucleósido ácido guanina y es semejante al ganciclovir en su espectro de actividad y potencia contra HSV y HVZ. La cadena lateral difiere estructuralmente porque se ha sustituido el oxígeno por un carbono y existe un grupo hidroximetil adicional.

El famciclovir es el pro fármaco y acetil éster del penciclovir y no posee actividad intrínseca contra virus (Fig.21) (7,26)

2.6.2. FARMACODINAMIA:

El penciclovir bloquea la síntesis del DNA viral. En células infectadas por HSV ó HVZ, dicho fármaco es fosforilado inicialmente por la timidincinasa del virus. El penciclovirtrifosfatado sirve como inhibidor competitivo de la DNA polimerasa viral.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El penciclovirtrifosfato es 100 veces más potente para inhibir la DNA polimerasa viral que el aciclovirtrifostato, pero se encuentra en concentraciones mucho mayores y por lapsos mucho más largos en células infectadas que este último compuesto.

La vida media duradera del penciclovirtrifosfato intracelular, que varía de 7 a 20 hr. Se acompaña de prolongación de los efectos antivirales, posee un grupo 3'-hidroxil y por esta razón no necesariamente "termina la cadena" pero bloquea la formación del cordón de DNA.

Los pasos *in vitro* pueden hacer que aparezcan variantes resistentes a causa de mutaciones de la timidincinasa o de la DNA polimerasa, pero no se ha definido la parición de resistencia durante el empleo en seres humanos. Los virus del herpes con deficiencia de timidincinasa y resistentes al aciclovir muestran resistencia cruzada con el penciclovir. (25,26)

2.6.3. ACCION EN EL ORGANISMO:

En términos generales, el Famciclovir oral es tolerado adecuadamente, pero a veces ocasiona cefaleas, diarreas y náuseas, su tolerancia a corto plazo es similar a la del aciclovir. Los estudios pre-clínicos indican que la administración a largo plazo puede ser tumorigena y ocasionar toxicidad testicular en animales. El penciclovir es mutágeno *in vitro* a concentraciones altas. (7,25)

2.6.4. FARMACOCINETICA:

El penciclovir oral tiene poca disponibilidad (5%) a diferencia de otras formas farmacéuticas, el penciclovir se absorbe adecuadamente después de ingerirlo y es transformado con rapidez en penciclovir por desacetilación de la cadena lateral y oxidación del anillo purínico durante su absorción en intestino y después de ocurrida ésta. El penciclovir se absorbe poco intrínsecamente, pero su biodisponibilidad es de 65 a 77 % después de consumir famciclovir; después de recibir dosis únicas de 250 a 500 mg de penciclovir, la concentración plasmática máxima es de 1.9 a 3.5 µg / ml en promedio, respectivamente. Se detecta poco o nada de famciclovir.

El penciclovir por venoclisis a razón de 10 mg/ kg de peso, los valores plasmáticos máximos son de 12 µg/ml en promedio. La vida media en plasma del penciclovir es de dos horas aproximadamente y en orina aparece casi 90 % del fármaco sin modificaciones, debidas a la filtración y secreción tubular activa.

Después de la ingesta de famciclovir, la depuración extrarenal comprende 10 % de cada dosis, más bien por excreción de heces, pero se eliminan sobre todo por orina tanto el penciclovir como su precursor 6-desoxi (menos de 10 % de la dosis). (7,25)

2.6.5. INDICACIONES TERAPEUTICAS Y PLAN DE ADMINISTRACION:

En la actualidad se ha aprobado el uso del famciclovir oral para tratar el herpes zoster localizado, que ha durado menos de tres días en adultos inmunosuprimidos, el famciclovir en 500 mg tres veces al día, durante siete días, tiene la misma eficacia que el tratamiento habitual con aciclovir y es mejor que el placebo para tratar herpes zoster agudo. El famciclovir no disminuye la

frecuencia de la neuralgia posherpética, pero si puede acortar su duración, sobre todo en sujetos mayores de 50 años de edad. El famciclovir y las presentaciones local e intravenosa del penciclovir se encuentra en fase de investigación clínica en diversas infecciones causadas por virus herpéticos. (7,25)

2.7. FOSCARNET

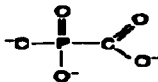


Fig. 22 Estructura del foscarnet Sódico. (23)

2.7.1. ORIGEN Y QUIMICA:

El foscarnet (fostanoformato trisódico) es un análogo de pirofosfato orgánico que inhibe a todos los virus herpéticos y el virus de la inmunodeficiencia humana (Fig. 22).

Las concentraciones inhibitorias *in vitro*, por lo general, son de 100 a 300 μM en el caso de virus citomegálico y de 80 a 200 μM en pacientes con otros virus herpéticos, incluidas casi todas las cepas de CMV resistentes al ganciclovir, además del HSV y del HVZ resistentes al aciclovir.

Las concentraciones de 500 a 1000 μM bloquean de manera reversible la proliferación de células infectada y su síntesis de DNA. (7,22,25)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2.7.2. FARMACODINAMIA:

El Foscarnet inhibe la síntesis de DNA viral al interactuar directamente con la DNA polimerasa del virus herpético o la transcriptasa del VIH. Las células lo captan con lentitud y no muestra metabolismo significativo en el interior de ellas.

El Foscarnet bloquea de manera reversible el sitio de unión del pirofosfato de la polimerasa viral de una forma no competitiva y bloquea la separación del pirofosfato desde los desoxinucleotidoreifosfatos.

El fármaco genera una actividad inhibitora 100 veces mayor contra las DNA polimerasas del virus herpético que contra la DNA polimerasa α celular.

Los virus herpéticos resistentes al Foscarnet muestran mutaciones puntuales en su DNA polimerasa y todo ello se acompaña de incrementos de tres a cinco tantos en las concentraciones de Foscarnet necesarias para lograr una inhibición similar *in vitro*. (7,22,25)

2.7.3. ACCION EN EL ORGANISMO:

Provoca una nefrotoxicidad e hipocalcemia sintomática, en la mitad de los enfermos, surgen incrementos en la creatinina sérica, pero son reversibles en casi todos los casos después de cesar el consumo del fármaco.

Entre los factores, de peligro están el uso de altas dosis, goteo rápido de la venoclisis, deshidratación, insuficiencia renal previa y el uso concomitante de fármacos nefrotóxicos, se han descrito casos de necrosis tubular aguda, cristaluria y nefritis intersticial.

La carga con solución salina puede eliminar el peligro de nefrotoxicidad. A pH fisiológicos, el Foscarnet está fuertemente ionizado y con él son muy comunes las anomalías metabólicas; éstas incluyen incrementos o disminuciones en los valores de calcio y de fosfato.

La disminución del calcio ionizado sérico puede causar parestesias, arritmias, convulsiones y otros trastornos del sistema nervioso central. La administración concomitante de pentamida intravenosa agrava el peligro de hipocalcemia sintomática.

Entre los efectos adversos en el sistema nervioso central están cefalea (en 25 % de los enfermos) temblor, irritabilidad, convulsiones y alucinaciones.

Otros efectos de ese tipo incluyen fiebre, náuseas ó vómito, anemia, leucopenia, anomalías en pruebas de función hepática y úlceras dolorosas en genitales. (7,22,25)

2.7.4. FARMACOCINETICA:

La biodisponibilidad del foscarnet oral es pequeña, después de la venoclisis con una dosificación de 60 mg/kg de peso durante ocho horas, las concentraciones plasmáticas máximas y mínimas son de 450 a 575 μM y de 80 a 150 μM , respectivamente.

Más de 80 % del Foscarnet se excreta sin modificaciones por la orina gracias a la filtración glomerular y quizás, a la secreción tubular. La depuración desde el plasma disminuye en forma proporcional a la de la creatinina y conviene hacer ajustes de dosis en el caso de disminución pequeña de la función renal.

La eliminación desde el plasma es compleja y la vida media inicial es de cuatro a ocho horas en total y la vida media terminal prolongada es de tres a cuatro días, en promedio. El almacenamiento en hueso, con liberación gradual, explica la distribución o destino de 10 a 20 % calculado en una dosis particular. (7,22,25)

2.7.6. INDICACIONES TERAPEUTICAS Y PLAN DE ADMINISTRACION:

En U.S.A. se ha aprobado el uso del foscarnet intravenoso par tratar la retinitis por CMV e infecciones por HSV resistentes al aciclovir, también es eficaz para combatir otros tipos de infecciones originadas por CMV. El foscarnet es poco soluble en soluciones acuosas y se necesitan grandes volúmenes para su administración.

En la retinitis por CMV, en sujetos con SIDA se ha logrado estabilización clínica en 90 % de los pacientes, con dosis de 60 mg/kg de peso durante ocho horas, en un lapso de 14 a 21 días, seguida de dosis de mantenimiento a largo plazo de 90 a 120 mg/kg/día en una sola dosis.

En una investigación comparativa hecha entre Foscarnet y Ganciclovir, se observó control similar de la retinitis por CMV en sujetos con SIDA, pero una mayor supervivencia global en el grupo que recibió Foscarnet. Esta prolongación de la supervivencia con Foscarnet quizá dependa de la actividad intrínseca que este medicamento posee contra VIH, o del hecho que los pacientes que recibieron Foscarnet en el grupo de tratamiento muy a menudo también recibieron zidovudina.

Se advirtió una cifra excesiva de mortalidad en individuos que recibieron Foscarnet y que tenían deterioro de la función renal al comenzar la investigación, y hubo una interrupción del uso del fármaco tres veces mayor que en el caso del

Ganciclovir a causa de sus efectos adversos. El Foscarnet es eficaz para tratar infecciones resistentes para el Ganciclovir, en la retinitis refractaria, se ha utilizado una combinación de Foscarnet y Ganciclovir.

El Foscarnet posiblemente rinda beneficios en otros síndromes por CMV en sujetos con SIDA o que han recibido trasplantes, pero es ineficaz como fármaco único para tratar neumonía por CMV en individuos que han recibido médula ósea en trasplantes. El Foscarnet oral se ha estudiado en la profilaxis de infecciones por virus citomegálicos.

En las infecciones mucocutáneas por HSV resisten a Aciclovir, el uso de dosis menores de Foscarnet (400 mg/kg de peso durante ocho horas, por siete días ó más) se acompaña de terminación de la excreción del virus y curación completa de las lesiones en aproximadamente 75 % de los pacientes. El Fostarnet al parecer también es eficaz en las infecciones por HVZ resistentes a Aciclovir.

Durante el empleo terapéutico del fármaco han surgido cepas de virus herpéticos resistentes en clínica y ello puede explicar la poca respuesta clínica a la administración de Foscarnet. (7,22,25)

2.8. GANCICLOVIR

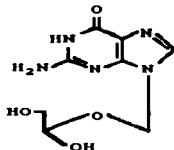


Fig. 23 Estructura del Ganciclovir. (23)

2.8.1. ORIGEN Y QUIMICA:

El Ganciclovir (9- β -1,3-dihidroxi-2-propoximetil } guanina) es un análogo de la nucleósido acíclico guanina semejante en su estructura al Aciclovir, excepto en que posee un grupo hidroximetil adicional en la cadena lateral acíclica (ver Fig. 23); el fármaco posee actividad inhibitoria contra todos los virus herpéticos, pero es especialmente activo contra el citomegalovirus, sus concentraciones inhibitorias son semejantes a las del Aciclovir contra HSV y VZV, pero son 10 a 100 veces menores en el caso de cepas de CMV humanas (0.2 a 2.8 μ g / ml).

Las cifras inhibitorias de células precursoras de la médula ósea en seres humanos son semejantes a las que bloquean la replicación de virus citomegálicos un dato que predice la mielotoxicidad del Ganciclovir durante su empleo en seres humanos. También se observa inhibición de las respuestas blastogénicas de linfocitos humanos a concentraciones clínicamente utilizadas de 1 a 10 μ g / ml (7,22,25)

2.8.2. FARMACODINAMIA:

El Ganciclovir bloquea la síntesis del DNA viral; es monofosforilado dentro de la célula por una enzima inducida por el virus, la fosforilación es catalizada por timidincinasa viral durante la infección por HSV y por una fosfotransferasa viral codificada por el gen UL97 durante la infección por virus citomegálico. Las enzimas celulares infectadas por CMV en comparación con las sanas, se encuentran cifras del ganciclovirtrifosfato 10 veces mayores como mínimo.

El trifosfato es un inhibidor competitivo en la incorporación del desociguanosintrifosfato de DNA e inhibe de manera preferente a las DNA polimerasas virales y no a las de las células del huésped. El Ganciclovir se incorpora al DNA viral y celular. La incorporación en DNA viral hace que al final cese la elongación de la cadena de este ácido nucleico. Las concentraciones intracelulares del ganciclovirtrifosfato son 10 veces mayores que las del aciclovirtrifosfato y disminuyen con mayor lentitud con una vida media mayor de 24 hr.

Las diferencias comentadas pueden explicar parcialmente la mayor actividad contra el CMV que posee el Ganciclovir, sin embargo el CMV puede adquirir resistencia al Ganciclovir por dos mecanismos principalmente: 1) disminución de la fosforilación intracelular del fármaco a causa de mutaciones puntuales o de lesiones en la fosfotransferasa viral codificada por el gen UL97, y 2) también por mutaciones en la DNA polimerasa viral que culmina en resistencia parcial.

Las cepas de CMV resistentes tienen un incremento de cuatro a 20 tantos en las concentraciones inhibitoras. La resistencia se ha relacionado con la deficiente fosforilación, pero algunas cepas de CMV resistentes pueden también tener mutaciones de DNA polimerasa. El Ganciclovir es mucho menos activo

contra la cepa de HSV con deficiencia de timidincinasa y resistente a aciclovir.

2.8.3. ACCION EN EL ORGANISMO:

La mielosupresión es el principal efecto tóxico del Ganciclovir que limita su dosificación; la neutropenia comúnmente se observa en 15 a 40 % de individuos, y trombocitopenia en 5 a 20 %. La neutropenia comúnmente se observa en la segunda semana de tratamiento y suele ser reversible en término de siete días de haberlo interrumpido. Se ha sabido de casos de neutropenia letal persistente.

El Ganciclovir oral ocasiona neutropenia con menor frecuencia que por vía intravenosa. En 5 a 15 % de los individuos, surgen efectos adversos del sistema nervioso central (SNC) cuya gravedad varía desde el dolor de cabeza y cambios conductuales hasta convulsiones y coma, en promedio 33 % de los enfermos necesita discontinuar o interrumpir prematuramente el tratamiento por la toxicidad en médula ósea o sistema nervioso central.

Se han descrito flebitis en relación con la venoclisis, además de hiperzoemia, anemia, erupciones, fiebre, anormalidades en las pruebas de función hepática, náusea o vómito y eosofilia. En animales se ha observado teratogenicidad, o toxicidad, toxicidad irreversible del aparato reproductor y mielotoxicidad con dosis de Ganciclovir similares a las utilizadas en seres humanos.

2.8.4. FARMACOCINETICA:

La biodisponibilidad del Ganciclovir después de ingerirlo es de 6 a 9 % en promedio, después de consumirlo con alimentos. Los valores plasmáticos máximo y mínimo son aproximados entre 1.2 y 0.2 $\mu\text{g/ml}$ después de administrar dosis de 1000 mg / 8 hr. , después de la administración intravenosa de dosis de 5 mg /

Kg de peso, las concentraciones máximas y mínimas en plasma son de 8 a 11 μg / ml y de 0.6 a 1.2 μg / ml. Después de goteo intravenoso, los valores en humor acuoso y líquido subretiniano son semejantes a los observados en suero.

Esta aún en fase de investigación la utilización de implantes de Ganciclovir intraoculares de liberación sostenida en el tratamiento de la retinitis por CMV. La vida media en plasma es de 2 a 4 hr.

En personas con función renal normal, más del 90 % del Ganciclovir se elimina sin modificaciones por excreción renal, lo cual se produce gracias a la filtración glomerular y a la secreción tubular; la vida media plasmática aumenta en forma casi lineal conforme disminuye la depuración de creatinina y puede llegar hasta 28 ó 40 hr. En personas con insuficiencia renal profunda.

2.8.6. INDICACIONES TERAPEUTICAS Y PLAN DE ADMINISTRACION:

En U.S.A. se utiliza el Ganciclovir en tratamientos y supresión crónica de la retinitis por CMV en sujetos inmunodeprimidos, y para la prevención de la enfermedad por CMV en quienes han recibido trasplantes. En la retinitis por CMV el tratamiento inicial de inducción (5mg / kg /12 hr. durante 10 a 21 días) se acompaña de mejoría o estabilización en 85 % de los pacientes.

La disminución de la excreción viral suele manifestarse a la semana y a las dos semanas, hay mejoría. Debido a la reactivación del virus en el organismo, los pacientes con SIDA y retinitis necesitan terapéutica supresora con dosis altas de ganciclovir (30 a 35 mg / kg de peso / semana). El Ganciclovir por vía oral (1000 mg tres veces al día) ha sido utilizado para supresión de la retinitis después del tratamiento intravenoso inicial.

En los pacientes con SIDA, surgen recaídas a pesar de la supresión crónica y, que en ocasiones dependen de la resistencia al Ganciclovir. El 8 % de los pacientes con SIDA mostraban retinitis progresiva y presentaron CMV resistentes, después de tres meses ó más de recibir Ganciclovir. La administración del Foscarnet puede ser beneficiosa en sujetos con infecciones con CMV resistentes al Ganciclovir. La vía intravítrea se ha utilizado en algunos pacientes que no toleran el Ganciclovir por vía sistémica.

En la colitis por CMV corroborada por biopsia de individuos con SIDA, el Ganciclovir (5mg /kg de peso durante 12 hr. Por 14 días) mejora el aspecto de la mucosa y hace que disminuya la incidencia de enfermedad por CMV extracólica, pero no produce un beneficio sintomático neto. El Ganciclovir como único medicamento en el tratamiento de pacientes con trasplantes de médula ósea, neumonía, infecciones gastrointestinales por CMV es ineficaz. Cuando se combina este fármaco con inmunoglobulina intravenosa ó inmunoglobulina contra CMV, se aminora en un 50 % en promedio la mortalidad por neumonía causada por el CMV.

Es muy raro que cambie la sensibilidad de cepas identificadas antes y después del tratamiento en sujetos que han recibido un injerto, sin embargo puede pasar. En pacientes que han recibido injertos de médula ósea, se ha obtenido enorme eficacia para evitar la neumonía por CMV y con disminuciones de la mortalidad, al utilizar Ganciclovir a dosis de 5 mg / kg de peso durante 12 hr. por 7 ó 14 días, seguido de 5 mg /kg /día, hasta el día 100 ó 120 después del trasplante, y comenzando cuando se identifique CMV en el líquido de lavado broncoalveolar o de otros sitios.

El comienzo de la administración de Ganciclovir para la fecha de colocación del injerto también aminora la cifra de enfermedad por CMV, pero no mejora la supervivencia, en parte por las infecciones causadas con neutropenia en relación con el Ganciclovir. El tratamiento ideal es de 5 mg/ kg peso, dos veces al día, durante 7 días, cuando se produce la secreción de CMV, también es eficaz en casos de trasplantes de órganos sólidos o durante episodios de rechazo.

La administración de Ganciclovir durante un mes después del trasplante aminora el peligro de enfermedad por CMV en receptores seropositivos de un trasplante de órgano sólido. La administración de Ganciclovir a dosis de 5 mg/ kg de peso dos veces al día, durante dos semanas, seguida por dosis altas de Aciclovir oral (800 mg / 4 veces / 3 meses) es más eficaz para evitar la enfermedad por CMV que el solo Aciclovir oral. No se ha definido un régimen eficaz par evitar la enfermedad primaria por CMV.

En sujetos seropositivos infectados por VIH, la ingestión de 1000 mg de Ganciclovir cada ocho hr. aminora el peligro de enfermedad por CMV, aproximadamente en 50 % . (7,22,25)

2.9. SORIVUDINA

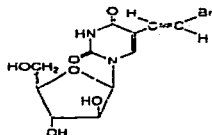


Fig. 24 Estructura de la Sorivudina. (11)

2.9.1. ORIGEN Y QUIMICA:

La Sorivudina (1-β-D-arabinofuranosil- E-5[2-bromovinil] uracilo) es un análogo del nucleósido de pirimidina (ver Fig. 24), con potente actividad inhibidora selectiva por HVZ. Las concentraciones inhibitorias in vitro (0.0001 a 0-004 µg /ml) contra HVZ son mil veces menores que las del Aciclovir, La Sorivudina también es activa in Vitro contra HSV-1 y EBV, pero no contra HSV o CMV. (7,11,25)

2.9.2. FARMACODINAMIA:

Inhibe la síntesis de DNA viral, su captación como mínimo es 40 veces mayor en células infectadas por HSV que en las no infectadas. La fosforilación inicial es mediada por la timidincinasa viral y los siguientes pasos metabólicos hasta llegar a difosfato dependen de la actividad de timidilatocinasa del virus. El

83

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

sorivudintrifosfato es inhibidor competitivo de la replicación de DNA viral en relación con el desoxitimidindifosfato.

A diferencia del aciclovirtrifosfato, el sorivudintrifosfato no se incorpora al DNA viral, durante el empleo en seres humanos, no se ha señalado resistencia a la acción antiviral de la sorivudina, pero los mutantes de HVZ son resistentes in vitro por mostrar deficiencia en timidincinasa. (7,11,25)

2.9.3. FARMACOCINETICA:

La Sorivudina oral se absorbe adecuadamente. Después de ingerir dosis de 40 mg una vez al día, las concentraciones plasmáticas medias, máximas y mínima son de 1.8 µg / ml. La vida media plasmática es de cinco a siete horas.

En ancianos, la vida media sérica y las cifras de AUC (Área Bajo la Curva de Concentración Plasmática-Tiempo) aumentan aproximadamente 20 a 30 %. Gran parte del fármaco se expulsa sin modificaciones por la orina, y menos del 5 % se excreta como metabolito bromoviniluridina (BVU). (7,11,25)

2.9.4. TOXICIDAD:

La unión a proteínas es muy grande (98%), pero no se han precisado si tiene importancia clínica. La Sorivudina oral, por lo regular, es tolerada adecuadamente por lapsos breves, entre los efectos adversos más frecuentes han estado trastornos gastrointestinales como náuseas y vómito, diarrea y cefalea, y puede haber incrementado en los valores de enzimas hepáticas.

La administración de dosis grandes del fármaco por tiempo prolongado se ha acompañado de mayor incidencia de neoplasias en hígado y testículos en roedores. (7,11,25)

2.9.5. INDICACIONES TERAPEUTICAS Y PLAN DE ADMINISTRACION:

La Sorivudina, en sus presentaciones oral e intravenosa, constituye un fármaco todavía en etapa de investigación en los Estados Unidos. Están actualmente realizando investigaciones sobre el efecto de este fármaco en pacientes con herpes zoster localizado; en pacientes inmunosuprimidos y en pacientes adultos inmunocompetentes con herpes zoster y varicela.

Al parecer 40 mg de Sorivudina una vez al día son más eficaces que dosis altas de aciclovir para tratar el herpes zoster en personas infectadas con VIH. (7,11,25)

2.10. TRIFLURIDINA

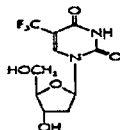


Fig. 25 Estructura de la Trifluridina. (11)

2.10.1. ORIGEN Y QUIMICA:

La Trifluridina (5-trifluorometil-2' desoxiuridina) es un nucleósido pirimidínico flurado (ver Fig. 25) que posee actividad inhibitora in vitro contra los tipos HSV-1 y HSV-2, citomegalovirus, el vaccinia y en menor magnitud contra algunos adenovirus.

2.10.2. FARMACODINAMIA:

Se realiza una inhibición de la síntesis de DNA del virus, el trifluridinmonofosfato bloquea de manera irreversible a la timidilato sintetasa, y trifosfato del mismo fármaco es un inhibidor competitivo de la incorporación del timidintrifosfato en DNA de virus y células, el HSV resistente a trifluridina por alteración de la especificidad del sustrato de la timidincinasa puede surgir in vitro y se ha descrito resistencia en partículas aisladas de seres humanos.

2.10.3. TOXICIDAD:

Provoca molestias al aplicar el fármaco y edema palpebral, son infrecuentes las reacciones de hipersensibilidad por el medicamento y la queratopatía puntiforme o epitelial superficiales.

La Trifluridina local también es eficaz en algunos pacientes con infecciones cutáneas por HSV resistentes a Aciclovir.

2.10.4. INDICACIONES TERAPEUTICAS Y PLAN DE ADMINISTRACION:

La Trifluridina ha recibido aprobación en Estados Unidos como tratamiento de la queratoconjuntivitis primaria y la queratitis epitelial recurrente causada por los HSV-1 y HSV-2.

La Trifluridina local es más activa que la Idoxuridina y es más similar a la Vidarabina en casos de infecciones por HSV en los ojos. (7,11,25)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Cuadro No. 4 Resumen de los Antivirales. (7,11, 23,22,24,26)

COMPUESTO	MECANISMO DE ACCION	INDICACIONES
<p>IDOXURIDINA (análogo de desoxitimidina)</p>	<p>Inhibición de la síntesis del DNA viral, son muy tóxicos, ya que afectan la síntesis del DNA celular.</p>	<p>El herpes labial y bucal, se utiliza pomadas oftálmicas al 0.1% cada 2 hr día y noche. En el saco de la conjuntiva se utiliza de 1 a 2 gotas del fármaco en solución, cada 2 hr día y noche al mejorar utilizarlo cada 2 hr durante el día, hasta 10 días después utilizar pomada al 0.1 % 5 veces al día, sin aplicaciones nocturnas.</p>
<p>VIDARABINA (análogo de purina)</p>	<p>Inhibición de la síntesis del DNA viral.</p>	<p>Se utiliza en la encefalitis por HVS, herpes neonatal, herpes Zoster y en la varicela en sujetos inmunodeprimidos, por vía intravenosa.</p>

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Continuación

<p>ACICLOVIR (análogo de desoxiguanosido)</p>	<p>Inhibición de la DNA polimerasa del herpesvirus.</p>	<p>Uso tópico en caso de la conjuntivitis ó queratitis superficial producida por el herpesvirus simple. En la encefalitis por HVS en infecciones diseminadas en neonatos y pacientes inmunodeprimidos se utiliza un tratamiento sistémico. Se recomienda en el caso de herpes genital primario, menos eficaz en caso de herpesvirus recurrente. En pacientes no inmunodeprimidos con herpes zoster administrar 15 mg/kg diario en niños y en adultos 900 mg por via intravenosa durante 12 hr durante 10 días.</p>
<p>PENCICLOVIR Y FAMCICLOVIR (análogos de desoxiguanosido)</p>	<p>Inhibición competitiva de la DNA polimerasa viral</p>	<p>Se utiliza en células infectadas por HVS y en Herpesvirus Zoster en caso del penciclovir. El famciclovir se utiliza en herpesvirus zoster oral y localizado 500 mg tres veces al día durante 7 días.</p>

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Continuación

<p>GANCICLOVIR (análogo de nucleosido desoxiguanosido)</p>	<p>Inhibición de la DNA polimerasa celular, en mayor grado a las células infectadas por el virus</p>	<p>Se utiliza en infecciones graves por CMV en especial en casos de retinitis, en herpes genital primario, en pacientes sin problemas inmunitarios, en herpes mucocutáneo, se limita el tratamiento en pacientes inmunodeprimidos.</p> <p>En retinitis por CMV en sujetos inmunodeficientes se indica n 6 mg/Kg de peso cada 12 hr durante 10 a 21 días.</p> <p>En pacientes con SIDA, con la reaparición de retinitis, administrar 30 a 35 mg/kg de peso a la semana.</p> <p>En colitis por CMV en individuos con SIDA administrar 5 mg/kg de peso cada 12 hr por 14 días.</p> <p>En injertos de médula osea para evitar neumonía por CMV 5 mg / kg de peso durante 12 hr de 7 a 14 días, seguidos de 5 mg /kg de peso/día hasta el día 100 a 120 días después del trasplante.</p>
--	--	---

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Continuación

<p>FOSCARNET (análogo de pirofosfato orgánico)</p>	<p>Inhibe la síntesis de la DNA polimerasa del virus</p>	<p>Se utiliza sistémicamente para la retinitis provocada por el CMV e infecciones por HVS.</p>
<p>SORIVUDINA (análogo de nucleosido de pirimidina)</p>	<p>Inhibe la síntesis de la DNA polimerasa viral</p>	<p>Sistémico en pacientes inmunodeprimidos por infecciones con herpes zoster localizado, herpes zoster y varicela en adultos, con dosis de 40 mg por día.</p>
<p>TRIFLUTIDINA (análogo de desoxitimidina)</p>	<p>Inhibe la síntesis de la DNA polimerasa del virus</p>	<p>Queretoconjuntivitis primaria y la queratitis epitelial recurrente causada por el HVS tipo- 1 y tipo-2</p>

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CAPITULO III: Nuevos Tratamientos Farmacológicos

3.1. INTRODUCCIÓN

Las infecciones virales en humanos y animales son causa de muerte, daño y pérdidas económicas, por lo cual la utilización de las vacunas tienen un papel primordial en la prevención activa de las enfermedades virales. Actualmente se cuenta con nuevos tratamientos, que ayudan a mejorar la salud del individuo, además de mejorar la calidad de vida, entre los tratamientos más usados tenemos al interferón el cual tiene actividad antiviral universal y alta actividad específica; por lo tanto lo constituye potencialmente como un agente óptimo para el tratamiento de las infecciones virales, sin embargo debido a su inestabilidad molecular, propicia la utilización de dosis elevadas para obtener el efecto terapéutico deseado.

Debido a lo antes mencionado la alternativa más viable es la prevención a través de educación sanitaria y la utilización de vacunas, los agentes inactivantes utilizados para matar al virus deben ser capaces de actuar sobre el ácido nucleico viral, los agentes más usados para inactivar preparaciones virales son: 1) el formaldehído, el cual produce entrecruzamientos entre las proteínas virales y también afecta a los grupos amino presentes en los nucleótidos y 2) la β -propiolactona, inactiva a los virus por medio de la alquilación de las proteínas y ácidos nucleicos virales.

Las vacunas deben producir inmunidad suficiente y permanentes, pues de lo contrario el virus invasor puede ser capaz de multiplicarse. La vía de administración depende del tipo de preparación y de la estabilidad física de la misma, además deben tenerse en cuenta otros factores socioeconómicos

relacionados con el costo, estabilidad a largo plazo de los lotes de vacuna, facilidad en la vía de administración, número de dosis administradas, efectos psicológicos y algunas reacciones secundarias derivadas de la administración de la vacuna como fiebre, erupciones en la piel, dolor de cabeza, etc.

El surgimiento de la tecnología del DNA recombinante o ingeniería genética abren las puertas a la posibilidad de desarrollar vacunas sin embargo, resulta difícil encontrar fármacos y compuestos químicos capaces de afectar las funciones virales sin afectar a las de la célula hospedera, debido a que la multiplicación de los virus se realiza utilizando el metabolismo de la célula hospedera.

A continuación se describen brevemente al interferón y a las vacuna (Okavax y Varitrix) utilizadas para prevenir la infección del herpesvirus humano 3 (varicela). (26)

3.2 INTERFERON

El interferón se descubrió en 1957 y se le consideró un agente prometedor como antiviral de amplio espectro, a pesar de lo cual no ha sido muy utilizado a estos efectos, parte de esta dificultad es el producirlo en grandes cantidades. (14)

El Interferón del linfoblastoide humano es una preparación que contiene varios subtipos individuales de interferón (alfa, beta y gamma), producidos mediante la inducción de una línea celular linfoblastoide humana, estos se obtienen de los líquidos sobrenadantes, que se someten a purificación y se preparan en una forma adecuada para ser inyectados. (22)

El interferón tiene actividad universal y alta especificidad, por lo tanto, constituye potencialmente el agente ideal para el tratamiento de las infecciones virales, la vida media del interferón administrado por vía parenteral es muy corta (alrededor de 3 hr.) debido a que es una molécula inestable que es rápidamente degradada cuando esta fuera de las células.

Esto impone la necesidad de utilizar dosis elevadas de interferón para obtener un efecto terapéutico. En un futuro cercano la metodología del DNA recombinante permitirá obtener cantidades industriales de interferón, además de modificar las características moleculares del mismo, de manera que se pueda utilizar el interferón para el tratamiento de las enfermedades virales. (25)

3.3. VACUNA OKAVAX

3.3.1. DESCRIPCIÓN:

Es una vacuna atenuada utilizada contra la varicela es un producto liofilizado de color amarillo claro o blanco que contiene al virus de la varicela-Zoster atenuado (cepa Oka), el cual es sembrado en células diploides humanas, a demás contiene 2.5 % p/v de hidrolizado de gelatina, 5 % p/v de sacarosa purificada, 0.2% p/v de gelatina y 0.1% p/v de L-glutamato de sodio como estabilizadores; con un pH entre 6.8 a 8.0, la potencia de la vacuna disuelta en el diluyente es superior o igual a 1000 UFP (unidades formadoras de placas) / 0.5 ml.

El medio EMB (Agar Eosina y Azul de Metileno) se utiliza para el cultivo celular el cual contiene 100 mcg/ml de sulfato de kanamicina y 30 mcg/ml de lactobionato de eritromicina como antibióticos. La vacuna es sensible a la luz, disminuyendo su actividad al estar en contacto con la luz, por lo cual se recomienda estar antes y después de la reconstitución alejada de la luz directa.

3.3.2. INDICACIONES TERAPEUTICAS:

Esta vacuna solo debe administrarse en personas mayores de 12 meses, sin antecedentes de varicela, que reúnan las siguientes condiciones:

1. En pacientes con leucemia linfocítica aguda, se requiere: a) que la remisión debe tener por lo menos tres meses; b) la cuenta de linfocitos **no debe** ser inferior a 500 células/mm³; c) La inmunidad celular debe ser normal [esta se verifica al observar positivas las pruebas cutáneas diferidas a base de un derivado proteico purificado (PPD), dinitroclorobenceno (DNCB) ó fitohemaglutinina (5mcg/ml)]; d) Los tratamientos de quimioterapia se deben suspender mínimo una semana antes de la aplicación de la vacuna (excepto cuando se administre la 6-mercaptopurina) y no se debe administrar el tratamiento antes de un mes de haber sido vacunado; e) la inyección debe evitarse durante tratamientos de pacientes con leucemia ó durante cualquier tratamiento que ejerza un potente efecto inmunosupresor (por ejemplo en la radioterapia). En pacientes con tumores malignos, la vacunación sólo se puede realizar durante un período de inhibición del crecimiento del tumor a raíz de una intervención quirúrgica ó de quimioterapia. Las condiciones descritas para la leucemia también son válidas para estos pacientes con tumores malignos. No se recomienda aplicar esta vacuna a los pacientes con leucemia mieloblástica aguda,

leucemia de células T ó linfoma maligno, porque es probable que se presenten síntomas clínicos de varicela y el título de anticuerpos disminuir significativamente debido a que presenta una inmunodeficiencia secundaria causada por la enfermedad subyacente o por los medicamentos administrados para tratarla.

2. En personas que reciben ACTH (Hormona adenocorticotrópica) y corticoesteroides para tratar una nefrosis ó una bronquitis severa, la vacunación se realiza solo si el estado del paciente es estable (cuenta de linfocitos mayor de 1200 células / mm³). Cuando existe cualquier sospecha de una inmunodeficiencia celular secundaria a medicamentos, realizar pruebas cutáneas diferidas antes de la vacunación.
3. En casos de urgencias, si el paciente leucémico susceptible esta en contacto cercano con una persona afectada por la varicela y no se dispone de inmunoglobulinas anti-Zoster (ZIG) la vacunación se puede realizar aunque estos pacientes no reúnan los criterios anteriores. Algunos resultados clínicos demuestran que bajo estas circunstancias, los síntomas causados por la varicela natural son más intensos y peligrosos que las posibles reacciones adversas a al vacuna (la vacuna debe aplicarse en las primeras 72 hr. después del contacto), sin embargo, **no se vacuna** cuando el paciente tiene un grave compromiso del sistema inmunológico (con una cuenta de linfocitos menor a 500 células/ mm³).
4. En sujetos sanos susceptibles al contacto cercano con pacientes de alto riesgo deben vacunarse para reducir el riesgo de infección por la varicela (familiares de los pacientes y personal encargado del cuidado el mismo).

5. Personal sano susceptible al contacto cercano (como doctores, enfermeros, profesionistas del sector salud, ó en mujeres susceptibles), esto se realiza como medida de prevención debido a que la varicela es más severa en los adultos, y en mujeres se recomienda evitar el embarazo durante los tres meses siguientes a la vacunación.
6. Es utilizada la vacunación para la prevención a la interrupción de la propagación de la varicela en comunidades cerradas (como pabellones hospitalarios e internados escolares).

3.3.3. CONTRAINDICACIONES:

No debe aplicarse en: a) personas con desnutrición severa, b) en personas con síntomas febriles, c) en personas que padecen una enfermedad aguda cardiovascular, renal o hepática, d) personas que tuvieron una reacción anafiláctica a los componentes de esta vacuna en el pasado, e) en mujeres embarazadas, f) pacientes con antecedentes de crisis convulsivas en el último año previo a la vacunación, g) personas con inmunidad celular alterada ó cuenta de linfocitos menor a 500 células/mm³, h) personas que han recibido vacunas de microorganismos vivos (polio, sarampión, rubéola, parotiditis, etc) en un lapso menor a 4 semanas.

Es importante evaluar el estado de salud antes de la vacunación en personas de edad avanzada debido a la disminución de sus funciones fisiológicas.

3.3.4. REACCIONES ADVERSAS:

En niños y adultos aparecen erupciones cutáneas vesiculares, similares a la varicela natural, acompañada de fiebre de la 1 a 3 semana después de la vacunación, estos síntomas son transitorios y suelen desaparecer en unos cuantos días, excepcionalmente aparecen síntomas anafilactoides tales como urticaria, disnea, adema de los labios ó de la laringe. Al siguiente día de la vacunación pueden presentar ocasionalmente reacciones de hipersensibilidad que se acompañan de erupciones cutáneas, urticaria, eritema, prurito y fiebre.

En raras ocasiones aparecen reacciones locales, con eritema, inflamación y endurecimiento en el sitio de vacunación. En pacientes de alto riesgo, pueden aparecer erupciones papular o vesicular, acompañadas de fiebre, entre los 14 y 30 días después de la vacunación. Esto suele observarse en un 20 % de los pacientes con leucemia linfocítica aguda.

La vacunación de pacientes de alto riesgo puede conducir más tarde al Herpes Zoster, pero su incidencia es inferior ó igual a aquella registrada en personas no vacunadas que contraen la varicela naturalmente.

3.3.5. DOSIS Y PRESENTACIÓN:

Okavax se reconstituye con 0.7 ml de diluyente, inyectando una dosis de 0.5 ml por vía subcutánea. La caja contiene un frasco ampula con liofilizado para una dosis además de una ampolleta ó frasco ampula con 0.7 ml de diluyente, debe mantenerse entre 2 y 8 ° C, puede ser congelada, después de su reconstitución no exponerla al calor. (27)

3.4. VARILRIX

3.4.1. DESCRIPCIÓN:

Es una preparación liofilizada del virus Varicela-Zoster atenuada de la cepa OKA, obtenida por propagación en cultivos de células diploides humanas MHC, cada dosis de la vacuna reconstituida contiene no menos de $1 \times 10^{3.3}$ unidades formadoras de placa (UFP) del virus atenuado de Varicela-Zoster.

Se recomienda la aplicación en individuos sanos mayores de 12 meses de edad. La vía de administración es subcutánea.

3.4.2. INDICACIONES TERAPEUTICAS:

1. **Pacientes con leucemia aguda:** tiene un riesgo especial cuando se presenta la varicela y deben ser vacunados siempre y cuando no padezcan de la enfermedad ó sean seronegativos. Cuando los pacientes son vacunados en fase aguda de la leucemia, la quimioterapia debe ser suspendida una semana antes y después de la vacunación. Los pacientes sometidos a radioterapia no deben ser vacunados durante su tratamiento.
2. **Pacientes bajo tratamientos inmunosupresores:** Incluye la terapia con corticosteroides, contra tumores malignos ó enfermedades crónicas graves están predispuestos a contraer la enfermedad en forma grave. Los pacientes son vacunados cuando presentan una remisión hematológica completa de la enfermedad, se recomienda que la cuenta total de linfocitos sea de por lo menos 1200 células /mm³ o que no exista cualquier evidencia de deficiencia celular.

3. **Pacientes programados para trasplantes de órganos:** se debe vacunar unas semanas antes de iniciar el tratamiento de inmunosupresión

4. **Pacientes con enfermedades crónicas:** Son individuos que se predisponen a contraer a la varicela grave, además de otras enfermedades crónicas como: enfermedades autoinmunes, trastornos metabólicos y endocrinos, enfermedades cardiovasculares, etc.

Contactos cercanos: Es una medida de prevención se vacuna a los familiares del paciente, al personal médico, a los paramédicos y cualquier persona que este en contacto con los pacientes con varicela o con alto riesgo.

3.4.3. CONTRAINDICACIONES:

La vacunación debe ser propuesta en sujetos con enfermedades febriles agudas graves, en sujetos sanos con algún padecimiento trivial no esta contraindicada la vacunación, en pacientes con inmunodeficiencia celular ó con una cuenta total menor a 1200 células /mm³ no se administra en sujetos que presentan hipersensibilidad sistémica a la neomicina, en caso de mujeres embarazadas y lactancia se contraindica la vacunación. (28)

3.4.4. REACCIONES ADVERSAS:

Sujetos sanos: las reacciones se presentan en el sitio de inyección, estas lesiones pueden ser leves y pasajeras, se han reportado lesiones papulo-vesiculares, dolor de cabeza y fatiga que posteriormente desaparecen.

Pacientes de alto riesgo: reacciones se presentan en el sitio de inyección y generalmente son leves.

3.4.5. DOSIS Y PRESENTACIÓN:

Cada 0.5 ml de vacuna reconstituida corresponde a una dosis, para 12 años de edad se recomienda una dosis, de 13 años y mayores de 2 dosis con un intervalo de 6 a 10 semanas.

La caja contiene un frasco ampula con liofilizado para una dosis además de una ampolleta ó frasco ampula con 0.7 ml de diluyente, debe mantenerse entre 2 y 8 ° C, puede ser congelada, después de su reconstitución no exponerla al calor.
(28)

CAPITULO IV: TRATAMIENTO NO-FARMACOLOGICO

4.1. INTRODUCCIÓN

Desde tiempos antiguos en México los aztecas usaban las hierbas y plantas para curar numerosas enfermedades. El Compendio de la sabiduría de nuestra herbolaria tradicional se encuentra en el Códice Badiano, el cual fue devuelto al país por un grupo de indios estudiosos de la herbolaria, a cargo del Fray Bernardino de Sahagún, quien al percatarse de la importancia de estos conocimientos, que anteriormente se transmitían de padres a hijos en forma oral, quiso plasmarlos por escrito.

Martín de la Cruz, indio de Xochimilco, se encargó de conservar estos conocimientos en la lengua Náhuatl, mientras que otro indio llamado Badiano hizo la traducción al latín.

En la actualidad la Farmacopea Moderna usa elementos de origen natural (herbolaria), en la elaboración de los medicamentos. Es importante señalar que en los libros de herbolaria mexicana existen clasificados más de cuarenta mil plantas, de las cuales el 10 % de las plantas son de uso medicinal.

Hoy por hoy, la medicina natural ha tenido un gran desarrollo debido a que son productos que se pueden adquirir de una forma más sencilla, con menos riesgos y más económicos, en comparación con los medicamentos de patente.

Estos tratamientos basados en la utilización de plantas y hierbas para el alivio de muchos padecimientos, es otra alternativa más con la cual pueden contar los pacientes para el tratamiento de los padecimientos provocados por la familia de los herpesviridae, por lo cual en este capítulo se hace mención de los diferentes tratamientos no farmacológicos utilizados para contrarrestar o minorar las afecciones que aquejan a los pacientes y a demás se mejora la calidad de vida de los mismos. (29,30)

A continuación se describen las características, el uso y el modo de empleo de las plantas utilizadas con mayor frecuencia, además de que se describe tratamientos específicos para disminuir las afecciones provocadas por el herpes zoster, la varicela, el herpesvirus tipo 1 y tipo 2.

4.2. ALMIDON

4.2.1. DESCRIPCIÓN:

Es un carbohidrato producido por las células vegetales (clorofila) bajo la influencia de la luz, agua y anhídrido carbónico, de grandes propiedades alimenticias y medicinales.

4.2.2. PROPIEDADES:

Utilizado para combatir el herpesvirus y la urticaria.

4.2.3. MODO DE EMPLEO:

Aplicarse exteriormente en forma de cataplasma, polvo ó agregado al agua de baño, hasta disminuir la infección.

4.3. CONTRAHIERBA

4.3.1. DESCRIPCIÓN:

Es una planta que pertenece a la familia de las moráceas, conocida también con los nombres de mata dolor, cabalahuaché y barbadilla, de raíces anuales, corteza gruesa y madera aromática.

4.3.2. PROPIEDADES:

Para acelerar el brote de varicela, también se utiliza para lavar úlceras y llagas.

4.3.3. MODO DE EMPLEO:

Tomar una taza en ayunas y otra antes de acostarse del cocimientos de 50 gr. de raíz para medio litro de agua. Este mismo cocimiento se usa al exterior para lavar las úlceras y las llagas.

4.4. BORRAJA

4.4.1. DESCRIPCIÓN:

Es una planta herbácea que pertenece a la familia de las borragináceas de 40 a 60 cm de altura de tallo ramoso y recto, con flores hermafroditas de color azul, hojas ovaladas y alternas y fruto compuesto de cuatro gajos con 4 semillas, crece en lugares fríos y montañosos.

4.4.2. PROPIEDADES:

Útil para enfermedades eruptivas como la varicela.

4.4.3. MODO DE EMPLEO:

Tomar una taza de 3 a 4 veces al día del cocimiento hecho con 20 a 25 gr de hojas y flores para medio litro de agua.

4.5. NOGAL

4.5.1. DESCRIPCIÓN:

Es un árbol juglandáceo, de flores compuestas, flores unisexuales y fruto llamado nuez, rico en aceite, vitamina y sales minerales.

4.5.2. PROPIEDADES:

Utilizado contra el herpesvirus.

4.5.3. MODO DE EMPLEO:

Tomar una taza al día del cocimiento de 20 g de hojas frescas por un litro de agua, en ayunas durante un periodo de 5 a 6 días.

4.6. MASTUERZO

4.6.1. PROPIEDADES:

Contra el herpesvirus.

4.6.2. MODO DE EMPLEO:

Se maceran sus hojas y flores dejándolas unas 10 hr. de lo que se obtiene un jarabe usarlo como agua de uso, la flor se aplica directamente sobre las lesiones en la piel provocadas por el herpesvirus.

4.7. PULSATILLO

4.7.1. PROPIEDADES:

Contra el herpesvirus.

4.7.2. MODO DE EMPLEO:

Se usa toda la planta para preparar una infusión utilizada como agua de uso,

pero se debe usar fresca, debido a que seca pierde sus propiedades curativas.
(29,30)

4.8. HERPES ZOSTER

A continuación se describe en forma general el tratamiento natural ó el tratamiento no farmacológico realizados por el Dr. Tereso López Martínez (Terapeuta Naturista) en pacientes que presentan afecciones provocadas por el Herpesvirus Zoster.

1.Desintoxicación del paciente: A través del enema rectal (lavado rectal), se realiza hirviendo un litro de agua, adicionando 1 cuchara sobera copeteada de café 100% puro (procedente de Oaxaca), hervir durante 7 minutos, aplicar al paciente en ayunas a las 6:30 am., el paciente debe estar acostado boca abajo en posición cómoda, realizar el lavado con un irrigador conectado a una cánula rectal (tamaño adulto, jóvenes, niños ó bebes) a una altura de 70 a 80 cm, la infusión debe estar lo más caliente posible (a una temperatura soportable por el codo). Retener el líquido en el intestino mínimo 5 minutos, la ingesta de alimentos debe realizarse después de una hora, no se recomienda ingerir leche debido a que forma gases y obstruye la desintoxicación del intestino. Este tratamiento debe realizarse cada tercer día a la hora indicada.

2. Tratamiento: Tomar una infusión a base de la siguiente mezcla de plantas: Equisetum mayor (cola de caballo), hinojo, menta blanca ó de la abuela y G Higado (sombra de Toro) hervir en un litro de agua, cuatro pizcas de tres dedos de la mezcla antes mencionada, durante 10 minutos cuatro veces al día, a cada parte agregar 60 gotas del higadillo, además tomar de la infusión de Powe 10 gotas tres veces al día y hacer buches durante 10 minutos

3. Duración del tratamiento: De 24 hr. a 72 hr. con mejoría del paciente a las 4 semanas iniciado el tratamiento, se realizan revisiones cada 8 días.

4. DIETA: Suprimir grasa, carnes frías, embutidos, azúcar, harinas, picante, enlatados, lácteos; solo se recomienda comer legumbres, frutas y verduras.

5. Es recomendado un reposo absoluto y un higiene muy riguroso (cada 4 hr. cambio de vestimenta)

4.9. TERAPIA ALTERNATIVA PARA EL HERPESVIRUS TIPO-1

Se recomienda la utilización de hielo ó pasta dental en las lesiones vesiculares, por un tiempo determinado, hasta disminuir las lesiones. Sin embargo en caso donde la reactivación del virus es constante algunas veces se utiliza en estos pacientes la vacunación con la vacuna contra la Poliomeilitis, debido a la alta concentración de interferones, mismo que obstruyen la replicación viral en otras células.

4.10. VARICELA

Para minorizar el prurito es aconsejable la utilización de polvo de haba sobre las lesiones, sin embargo también se aconseja aliviar la comezón a través de baños de agua tibia con avena o con media taza de bicarbonato.

CAPITULO V: PREVENCIÓN Y CONTROL:

5.1 INTRODUCCIÓN

En México, como en muchos países, los herpesvirus se encuentran diseminados en la toda la sociedad, desde infantes hasta ancianos, por lo cual es muy importante, el conocer las medidas de prevención y control utilizados en las lesiones por las principales especies de herpesvirus, con el fin de disminuir la tasa de infección y evitar la reactivación de los mismos.

En algunas especies como el herpesvirus humano 6, herpesvirus humano 7, y el herpesvirus humano 8, aun se encuentran en estudios para tratar de describir la forma exacta de la propagación de la infección, debido a que se han asociado a cánceres humanos ó enfermedades de inmunodepresión (SIDA).

5.2. HERPESVIRUS SIMPLES (HVS-1, HVS-2)

1. Educación para la salud e higiene personal dirigidas a reducir al mínimo la transferencia de material infectante.
2. Evitar la contaminación de la piel de la enfermedades eccematosas con material infectante, los pacientes con infección genital por HVS deben abstenerse de un contacto sexual estrecho mientras presentan lesiones activas.

3. El personal de salud debe usar guantes cuando esté en contacto directo con lesiones potencialmente infectantes.
4. Esta indicado la cesaría cuando se localizan lesiones activas en el canal del parto debida al herpesvirus genital ó que se sabe son positivas para el virus si las membranas no ha estado rotas durante más de 4 horas.
5. Utilización de los preservativos de látex durante el contacto sexual, para disminuir el riesgo de infección.
6. Aislamiento de contactos en el caso de lesiones neonatales, graves diseminadas o de tipo primario, en el caso de lesiones recurrentes, precauciones propias de drenaje y secreciones. Los pacientes con lesiones herpéticas deben mantenerse alejados de los recién nacidos, niños con eccema o quemaduras y pacientes inmunosuprimidos.
7. Utilización de guantes de látex, principalmente los profesionistas de la salud (químicos, enfermeras, dentistas), para prevenir cualquier contagio de panadizo herpético.
8. Los intentos de desarrollar una vacuna han sido desalentadores hasta la fecha y han hecho surgir una serie de interrogantes en cuanto a la posible teratogenicidad, oncogenicidad y efectos sobre la latencia y enfermedad recurrente.

Debe recordarse que los pacientes con virus latente que presentan recidivas ya poseen anticuerpos detectables en su suero, los cuales difícilmente pueden denominarse protectores.

5.3. HERPESVIRUS HUMANO TIPO-3 (VARICELA)

1. Evitar la exposición de los recién nacidos no inmunes y los inmunodeficientes con personas con lesiones de varicela.
2. Se ha aprobado el uso de la vacuna del virus vivo atenuado (Varivax) en U.S.A., se recomienda una sola dosis subcutánea de 0.5 ml en niños susceptibles de 12 meses a 12 años de edad. La vacuna puede utilizarse para proteger a niños adolescentes con leucemia linfoblástica en remisión y en estos casos se necesitan dos dosis con un intervalo de cuatro a ocho semanas.
3. Realizar una cuarentena, excluir a los niños de la escuela, consultorios médicos, salas de urgencias ó sitios públicos durante 5 días como mínimo, después de que aparece la erupción o hasta que se secan las vesículas, evitar el contacto con personas susceptibles. En los hospitales es conveniente el aislamiento estricto por el riesgo de varicela grave en pacientes inmunodeprimidos susceptibles.
4. Desinfección concurrente de los objetos contaminados con secreciones nasofaríngeas.

Los individuos más susceptibles a la varicela son los niños y los adultos, mientras que para el herpes zoster son los ancianos.

5.4. HERPESVIRUS HUMANO TIPO-5 (CITOMEGALOVIRUS)

1. Lavarse las manos bien y frecuentemente, después de haber tocado orina o saliva.
2. Usar preservativos en las relaciones sexuales.
3. Hablar con su médico si espera una transfusión de sangre. La mayoría de los bancos de sangre no analizan la sangre en busca del CMV.
4. Evitar el contacto oral con saliva u objetos cubiertos con saliva, estos incluyen el lavado meticuloso de las manos y no beber líquidos de un recipiente común.
5. En caso de citomegalovirus congénito deben tomarse precauciones al manipular pañales, lavado meticuloso de las manos después de cambiar pañales, o de limpiar a los recién nacidos y lactantes después de la defecación.
6. Las mujeres en edad de procrear que trabajan en hospitales (salas de obstetricia y pediatría) deben cumplir con las precauciones mencionadas por la Organización Panamericana de la Salud (OPS), en guarderías infantiles y las que atienden a preescolares (en especial los que albergan a niños con retraso mental).
7. En los recién nacidos de madres seronegativas, evitar la transfusión de sangre de donantes con seropositividad del virus citomegálico.
8. Evitar el trasplante de órganos o tejidos de un donante con seropositividad al virus citomegálico a un receptor seronegativo, puede ser útil recurrir a la

inmunoglobulina hiperinmune o a la administración profiláctica de antivirales.

9. Se han estudiado dos cepas Towne 125 y la AD169 (25), ambas son inmunógenas definidas por seroconversión, aunque los títulos disminuyen con el tiempo, y no hay evidencia de infección persistente, sin embargo, la vacunación con cepa Towne 125 no ha protegido a receptores seronegativos de trasplante renal que recibieron riñones de donadores seropositivos. Por lo cual se están realizando más estudios.

5.5. HERPESVIRUS HUMANO TIPO-4 (EPSTEIN-BARR)

El mejor modo de prevenir la mononucleosis infecciosa es exponer al virus a una edad temprana, ya que la enfermedad es mucho más benigna en los niños.

No es necesario aislar a los pacientes con mononucleosis infecciosa ya que se requiere un contacto íntimo para la transmisión de la enfermedad. Se ha considerado la inmunización, pero el problema del potencial oncológico puede ser difícil de superar.

Está en fase de estudio la vacuna con subunidades del virus contra el EBV, la quimioterapia oncológica suele ser eficaz para tratar el tumor.

En el caso del Carcinoma Nasofaríngeo la detección temprana por medio de estudios de anticuerpos IgA contra el antígeno de la cápside del EBV permite dar tratamiento oportuno. (1,25)

DISCUSION

Es importante señalar que las infecciones provocadas por los miembros de la familia Herpesviridae, son muy comunes debido a que se encuentran diseminadas dentro de la población en general, las vías de contagio son diversas, principalmente los fluidos corporales (como: saliva, sangre, secreciones vaginales, líquido seminal, etc). Por lo cual es muy factible la exposición de cualquier persona a estas infecciones.

Los virus de esta familia tienen como particularidad el poder permanecer latentes dentro del cuerpo humano durante toda la vida, la mayoría de las personas están infectadas con uno ó con más miembros de esta familia, pero el sistema inmune evita que se produzcan enfermedades activas. Ante cualquier episodio (aunque sea transitorio) de inmunodepresión sin importar la causa, se produce la reactivación de la infección latente. (14)

Los antivirales son fármacos utilizados para el tratamiento de los padecimientos provocados por cualquier virus, en el caso de los Herpesviridae es muy difícil erradicar la infección debido a que este virus es neurotrópico y las afecciones son provocadas cuando el virus está en menor cantidad en el organismo, además que debido a que son microorganismos intracelulares la utilización de los antivirales producen toxicidad en las células hospederas.

Entre los principales antivirales tenemos a: La Idoxuridina, el Aciclovir, la Vidarabina, Arabinosido de adenina, el Ganciclovir, el Penciclovir, al Famciclovir, el Foscarnet, la Sorivudina, la Trifluridina, además de nuevos tratamientos como son la utilización del interferón y las vacunas contra la varicela (Okavax y Varilrix).

La toxicidad de estos fármacos varía considerablemente desde los que más se toleran (Aciclovir) hasta los más tóxicos (Idoxuridina). La mayoría de estos fármacos funcionan como análogos del sustrato de la polimerasa (nucleósido / nucleotido). Los análogos son un factor pro-fármaco, que necesita ser fosforilado antes de comenzar su efecto por lo cual tiene una alta selectividad. Una de las dificultades observadas es que la farmacocinética de estos análogos del nucleósido tienen un tiempo de vida en suero de 1 a 4 horas.

A continuación describiremos cuales son los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos más utilizados para disminuir las patologías provocada por la familia de los Herpesviridae.

En el tratamiento farmacológico, el fármaco de elección que más recomiendan los autores utilizados en esta recopilación es el Aciclovir debido a que es un análogo de desoxiguanosido que tiene una acción selectiva por las células infectadas, debido a que necesita ser fosforilado dentro de la célula infectada con el Herpesvirus por una cinasa viral para volverse inhibidores de la síntesis del DNA viral (el aciclovir tiene una mayor preferencia por la enzima viral que por la celular, ya que la DNA polimerasa viral es más sensible que la DNA polimerasa celular), además de su baja toxicidad al huésped, sin embargo se utiliza principalmente en los casos de Herpesvirus simple y Herpesvirus Zoster, teniendo resultados satisfactorios.

Recientemente se han sintetizado una serie de otros análogos de nucleosidos derivados de Aciclovir y del Ganciclovir, los cuales son: el Penciclovir (contra el HVS y el Herpesvirus Zoster), el Famciclovir (contra el HVS y el Herpesvirus Zoster), la Sorivudina (contra el Herpesvirus Zoster), y la Trifluridina (contra el HVS), los cuales se utilizan contra otros Herpesvirus que también provocan lesiones letales.

El Ganciclovir es el análogo desoxiguanosido predilecto contra el CMV en comparación con el Aciclovir , ya que es fosforilado por el CMV unido a la cinasa que se une a su vez al gen UL98 el cual es indispensable para la activación del fármaco.

Es difícil mencionar una dosificación específica para cada fármaco debido a que las lesiones provocadas por la familia de los Herpesviridae, son tratadas de forma particular dependiendo de la patología.

Los tratamientos para los pacientes son realizados en forma sintomática, ya que en cada lesión se dispone de una combinación de tratamientos escalonados comenzando con analgésicos simples, antidepresivos, antipiréticos, antivirales, hasta la combinación de más de un antiviral, la utilización de fármacos más fuertes como la morfina, en algunos casos se combina también la quimioterapia, fármacos antirretrovirales (en el caso de pacientes con SIDA).

Es importante señalar que conforme se trata la lesión la vía de administración va cambiando para evitar cualquier caso de resistencia y disminuir las molestias al paciente, también se han utilizado otras alternativas para mejorar la calidad de vida de los mismos, utilizando tratamientos no farmacológicos, que aunque no se cuenta con una investigación científica que explique el mecanismo de acción de los mismos, se ha observado una mejora en la salud de los pacientes.

Las patologías provocadas por los Herpesvirus no son erradicadas por los tratamientos farmacológicos y los no farmacológicos, debido a que es un virus neurotrópico, que en diversos estímulos puede volverse activar, y que ataca a la población en general, siendo al principio de la infección asintomática y posteriormente sintomática cuando la lesión esta en un grado más avanzado.

Por lo cual la recopilación de esta información es importante para fomentar la prevención con la colaboración del Q.F.B. en la difusión de una educación sanitaria al paciente, dando asesoramiento sobre la adecuada utilización de los tratamientos farmacológicos y las alternativas no farmacológicas, promoviendo las medidas de control y prevención, monitoreando y evaluando los tratamientos, aconsejando e instruyendo al paciente, para brindarle una adecuada atención al paciente y asegurar una utilización óptima de los medicamentos para contribuir en la mejora de la salud de los individuos.

CONCLUSIÓN

Se conocieron tratamientos farmacológicos la utilización según la infección de los herpesvirus como: el aciclovir en caso de HVS y el Herpesvirus Zoster, la Idoxuridina en caso de HVS, Vidarabina en caso de Herpesvirus, el Penciclovir y el Famciclovir en caso del HVS y el Herpesvirus Zoster, el Foscarnet en caso de CMV, HVS y Herpesvirus Zoster, el Ganciclovir en caso de CMV, la Sirivudina en caso de Herpesvirus Zoster y la Trifluridina en caso de HVS, los cuales son utilizados dependiendo del grado y del tipo de lesión, para seleccionar el antiviral más adecuado. Además es posible la utilización de otros fármacos como los analgésicos, antipiréticos, antidepresivos, entre otros.

Se conocieron los tratamientos no farmacológicos como otra alternativa para el tratamiento de los padecimientos de los Herpesvirus como en el caso del herpesvirus Zoster, en la varicela para disminuir el prurito se utilizan lociones secantes como la calamina, baños de agua tibia con avena ó con bicarbonato, al igual que el polvo de haba y para el Herpesvirus simple tipo -1 pasta dental ó hielo en las lesiones, la utilización del almidón, contrahierba, borraja, el nogal, el mastuerzo, el pulsatillo.

Se estableció la importancia clínica en el manejo adecuado de las farmacoterapias en pacientes con Herpesvirus, con el fin de evitar la reactivación del virus y garantizar la salud del individuo.

Se determino la importancia de la participación del profesionista Q. F. B. en la recopilación y la prevención, además de la importancia del Herpesvirus en la sociedad.

Se identificaron las características virales, que pueden favorecer el desarrollo de nuevos medicamentos como el Interferón, la utilización de las vacunas contra la varicela (Okavax y Varilrix) y las estrategias adecuadas para el eficaz funcionamiento de los tratamientos ya existentes, haciendo tratamientos escalonados, para mejorar la calidad de vida del paciente.

REFERENCIAS:

- 1 Benenson A. 1997. *Manual para el Control de las enfermedades transmisibles*; Decimosexta edición; Ed. Organización Panamericana de la salud. pp. 484 – 488.
- 2 *Control de enfermedades transmisibles*; (1998); Segunda edición, Secretaria de Salubridad y Asistencia; México; pp 456 a 458
3. Roizman, B. & Furiong, D. 1974. The replication of Herpesviruses. *Comprehensive Virology*. 3: 229-403
4. Marjorie J.M.; *Viral Taxonomy*; *Clinical Infectology Dis.* 25: 18-20
- 5 Stevens, Jack G. 1989. Human Herpes Viruses: a consideration the latent state. *Microbiológico; Reviews*. 318-332-97. 1504-1509.
- 6 Zuckerman A.J., Banatula J.E., Pattison J. R. 2000. *Principles and Practice of Clinical Virology*. Fourth; Ed. John Wiley & Sans. England. pp 19 a 21.
- 7 Corey L & Spear P. 1986. Infections with Herpes Simplex Viruses. *J. Of Med.* pp 314- 326.
- 8 Fields. 1996. *Virology*. Tercera edición. Ed. Lippincott-raven. Philadelphia; pp 1473 a 1489.
- 9 <http://www.medynet.com/usuarios/nnuneza/herpevirus/html>. Consulta realizada el 14 /abr/02.

- 10 Litter. 1988. Compendio de Farmacología. Cuarta edición. Ed. El Ateneo. pp. 790-793.
- 11 Goodman & Gilman. 1996. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica; Octava edición; Ed. McGRAW- HIU Interamericana; México D. F, pp. 1265-1279.
- 12 <http://www3.dyn.com.ar/salud06064.html>. Consulta realizada el 14/Abr/02.
- 13 <http://www2.cbm.uam.es/jalopez/HSV/Fotos.html>. Consulta realizada el 14/Abr/02.
- 14 Murray P., Drew w., Kobayashi G., Thompson J., 1998. Microbiología Médica; edición; Ed. Wolff Publishing; E. U.; pp 499 a 530.
- 15 <http://www.zonamedica.com.ar/categorias/medicinaiustrada/varicela/index.html>. Consulta realizada el 14/Abr/02.
- 16 http://www.dolor.pain.com/neuralgia_herpes.html. Consulta realizada el 14/Abr/02.
- 17 <http://www.viasalus.com/us/B2C/cn/enciclopedia/ESP/ency/articla/00059.jsp>. Consulta realizada el 23/Abr/02.
- 18 <http://www.cdc.gov/ncidad/EID/vol5n03/campedelli.html#fig1>. Consulta realizada el 23/Abr/02.

- 19 http://www.nib.unicamp.br/cov/caso9_burkit.html. Consulta realizada el 28/Abr/02.
- 20 http://www.seimc.org/protocolos/cap_8.html. Consulta realizada el 28/Abr/02.
- 21 <http://www.virologi.ua.es/acortesborra/fichasvell/citomega.html>. Consulta realizada el 28/Abr/02.
- 22 Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos: Sexta edición; México; 1994.
- 23 <http://www.micro.msb.le.ac.uk/224/224Antivirals.html>. Consulta realizada el 29/Abr/02.
- 24 Contaran R.. 1990. Patología Estructural y Funcional. Cuarta edición. Volume 1. Ed. Interamericana Mc Graw Hill. pp. 330 a 338
- 25 Zinsser. 1986. Microbiología. Decimoctava edición. Ed. Panamericana. pp. 1130 a 1147.
- 26 http://omega.ilce.edumx:3000/sites/ciencia/volumen2/ciencia3/071/htm/sec_14.html. Consulta realizada el 29/Abr/02.
- 27 Pasteur Merieux Connaught, Ed. La Fundación para la Investigación de Enfermedades Microbiana de la Universidad de Osaka (BIKEN). YAMADA-OKA, Suita, Osaka, Japón.(INSERTO 2002)
- 28 SmithKline Beecham Biologicals. (INSERTO 2002)
- 29 La Magia Curativa de la Herbolaria Mexicana.2001. Octava edición. Editores

Mexicanos Unidos. pp. 3, 35, 33.

30 Antiguo Recetario Medicinal Azteca. 1988. Segunda edición. Ed. Gomez Gomez Hnos. pp. 3, 24, 46.

31 <http://www.geocities.com/rav7/virus/virus.html>. Consulta realizada el 29/Abr/02.

GLOSARIO:

Adenopatias: Aumento de tamaño de cualquier glándula, especialmente de una glándula linfática.

Anemia Hemolítica: Enfermedad caracterizada por la destrucción prematura de los hematíes(eritrocitos), la anemia puede ser mínima o estar ausente, reflejando la capacidad de la médula ósea para aumentar la producción de hematíes.

Anticuerpo: Inmunoglobulina esencial para el sistema inmune, producida por el tejido linfoide en respuesta a la exposición a bacterias, virus o a otras sustancias antigénicas, cada anticuerpo es específico contra un antígeno. Cada clase de anticuerpo se denomina según su acción, entre los muchos anticuerpos están las aglutininas, las bacteriolisinas, las osoninas y las precipitinas.

Antigénico: Que provoca una reacción inmunológica o reacciona con anticuerpos.

Antígeno: Sustancia generalmente proteica, que da lugar a la síntesis de un anticuerpo y reacciona específicamente con el mismo.

Arritmias: Desviación del patrón normal en los latidos cardíacos. Algunos tipos de arritmias son la arritmia sinusal, el bloqueo cardíaco, fibrilación auricular y el aleteo ó flútter auricular.

Ataxia: Trastorno caracterizado por una alteración en la capacidad de coordinación de los movimientos. La marcha inestable y el desequilibrio postural están producidos por una lesión localizada en la médula espinal o en el cerebelo.

Cefalagia: Dolor de cabeza, con frecuencia se combina con otra palabra para indicar un tipo específico de cefalea, como cefalgia histamínica.

Cefálea: Dolor de cabeza de cualquier causa.

Citocida: Cualquier sustancia que destruye células.

Conjuntivitis: Inflamación en la conjuntiva producida por infecciones virales o bacterias, alergia o factores ambientales, con características el enrojecimiento ocular, la secreciones densas, opaca y está muy vascularizada.

Coriorretinitis: Trastornos inflamatorios de la corioide y retina del ojo, generalmente secundario a infecciones bacterianas o parasitarias, se caracteriza por visión borrosa, fotofobia e imágenes distorsionadas.

Coroide: Membrana delgada muy vascularizada que reviste las cinco sextas partes posteriores del ojo, entre la retina y la esclerótica.

Deterioro Respiratorio: Problema gradual en la función respiratoria.

Disfagia: Dificultad para deglutir normalmente asociada a procesos obstructivos o motores del esófago, los pacientes con procesos obstructivos, como tumores esofágicos o anillo esofágico inferior, son incapaces de deglutir sólidos, aunque pueden tolerar líquidos.

Disfasia: Perturbación del lenguaje por una lesión cerebral.

Dosis: Cantidad de fármaco que debe administrarse, para producir en un individuo un efecto determinado.

Eccema: Dermatitis superficial de causa desconocida, en su primera fase puede ser pruriginosa, eritematosa, palpulovesicular, edematoso o exudativo.

Edema: Acumulación anormal de líquidos en el espacio intersticial de los tejidos, como en el saco pericárdico, espacio intrapleural, cavidad peritoneal o cápsula articulares.

Edematoso: Perteneciente o que presenta aspecto tumefacto, con una acumulación excesiva de líquido en los tejidos.

Efecto Citopático: Alteraciones morfológicas en las células ocasionadas por un virus.

Efecto Farmacológico: Manifestación de la acción farmacológica de un fármaco.

Encefalitis: Proceso inflamatorio del encéfalo, su causa suele ser la infección por un arbovirus, además como resultado de intoxicaciones (con plomo) ó de hemorragias.

Encefalitis por herpesvirus simple: Inflamación necrotizante del encéfalo que sigue a una infección por el virus del herpes simple (HSV-1), las convulsiones repentinas aparecen temprano en la evolución y existe grave necrosis hemorrágica, las áreas afectadas suelen ser las porciones orbitarias de los lóbulos frontales y las partes inferomediales del lóbulo temporal, cualquier persona se puede infectar durante su vida, aunque es más frecuente en los lactantes.

Encefalitis Hérpética: En adultos se presenta manifestaciones neurológicas que siguientes lesiones en el lóbulo temporal, por lo cual es muy peligrosa, teniendo una mortalidad elevada y los pacientes que sobreviven presentan secuelas neurológicas.

Eritema: Enrojecimiento o inflamación de piel o mucosas, que se produce como consecuencia de la dilatación y congestión de los capilares superficiales, la rubefacción nerviosa o las quemaduras solares leves son algunos ejemplos de eritema.

Erupción variceliforme de Kaposi: (Eccema herpético), es una infección de HSV-1 en individuos con eccema crónico, existe una vesiculación extensa en la piel cuerpo y fiebre elevada, en raros casos es mortal

Esclerosis múltiple: Enfermedad progresiva caracterizada por la desmielinización diseminada de las fibras nerviosas del cerebro y de la médula espinal. Los primeros signos son parestesias (entumecimiento, hormigueo ó sensación de pinchazos) o sensaciones anormales en las extremidades ó en un lado de la cara. Otros signos precoces son la pérdida de masa muscular, el vértigo y las alteraciones visuales, como nistagma (movimientos rítmicos involuntarios de los ojos), la dislipia (visión doble) y ceguera parcial, después en el curso de la infección, puede existir labilidad emocional (estado de reacciones emocionales excesivas y cambios frecuentes de humor), ataxia (alteraciones en la capacidad de coordinar los movimientos), reflejos anormales y dificultad para orinar.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Esplenomegalia: Aumento anormal del tamaño del bazo, como el asociado a hipertensión portal, anemia hemolítica, enfermedad de Niemann-Pick o paludismo.

Estroma: Tejido de sostén o matriz de un órgano, para distinguirlo de su parénquima (tejido de un órgano diferente al tejido de sostén o conectivo).

Estupor: Estado de letargo y falta de respuesta en el cual una persona parece no darse cuenta de lo que le rodea .

Eosinofilia: Aumento del número de eosinófilos en sangre, que se asocia a muchos procesos inflamatorios. Los aumentos importantes se consideran reflejo de una respuesta alérgica.

Exantema: Erupción cutánea que puede tener las características diagnóstica específicas de una enfermedad infecciosa. La varicela, el sarampión, la roséola infantil y la rubéola suelen caracterizarse por un tipo de exantema especial.

Exantema súbito: Enfermedad endémica benigna, posiblemente vírica, de lactantes y niños pequeños, caracterizada por fiebre brusca elevada de forma mantenida o picos, faringitis leve y aumento de tamaño de los ganglios linfáticos, se puede producir convulsiones febriles, al cabo de 4 a 5 días la fiebre desaparece bruscamente, apareciendo una erupción manculopapular rosa pálido en el cuello, tronco y músculos. La erupción puede durar desde unas pocas horas hasta 2 días.

Fármaco: Sustancia con acción en el organismo utilizada para prevenir, aliviar o curar enfermedades en beneficio del hombre con origen vegetal, animal ó sintético.

Farmacocinética: Camino que siguen los fármacos en el organismo para llevar a cabo un efecto determinado.

Farmacodinamia: Mecanismo de acción de los fármacos para provocar sus efectos.

Farmacología: Ciencia que se encarga del estudio científico de la acción de los fármacos sobre el organismo.

Flebitis: Inflamación de una vena, que se acompaña a menudo de la formación de un coágulo. Se produce fundamentalmente como consecuencia de un traumatismo sobre la pared de un vaso, de hipercoagulabilidad de la sangre, infección, irritación química, éxtasis venoso postoperatorio, permanencia prolongada en posición sentada, de pie o inmovilización o tras un período largo de cateterización intravenosa.

Gingivitis: Trastornos en el que las encías están rojas y tumefactas y sangran.

Gingivo Estomatitis Herpética Aguda: de Vincent (lesión en boca y postemillas), es la entidad más común de la infección primaria de HSV-1, ocurre frecuentemente en niños pequeños (1 a 3 años), lesiones extensas vesícula-ulcerativas en la mucosa de la boca, fiebre irritabilidad "linfadenopatía local"

Gingivostomatitis: Ulceras múltiples dolorosas en las encías y mucosas de la boca producidas por una infección herpética.

Hemolisis: Fragmentación de los hematíes con liberación de hemoglobinas, se produce normalmente al final de la vida media de los hematíes, pero también se puede producir junto con diversas circunstancias, como ciertas reacciones antígeno-anticuerpo, alteraciones metabólicas y traumatismos mecánicos, como en las prótesis cardíacas, o tras la exposición a venenos de serpientes.

Hepatoesplenomegalia: Aumento anormal del tamaño del hígado y del bazo.

Hepatomegalia: Aumento anormal del tamaño del hígado que habitualmente constituye un signo de enfermedad hepática. La hepatomegalia puede estar causada por hepatitis u otra infección, por infiltración grasa, como ocurre en el alcoholismo, por obstrucción biliar o por una enfermedad maligna.

Herpes genital: Son lesiones vesícula-ulcerativas en genitales de hombre y de la mujer, la lesión es intensa durante la infección primaria, se presenta fiebre, malestares y linfadenopatías, puede pasar la enfermedad asintomática y la recurrencia es frecuente. Los HSV-2 se mantienen latentes en ganglio lumbar y sacro.

Herpes gestacional: Exantema generalizado, pruriginoso, vesicular o ampolloso que aparece en el segundo o tercer trimestre del embarazo y que desaparece varias semanas después del parto.

Herpes menstrual: Forma de herpes simple que tiende a surgir durante los periodos menstruales.

Herpes oftálmico: Infección ocular causada por el herpesvirus.

Herpesvirus simple: Infección causada por el virus del herpes simple (VHS) que tiene afinidad por la piel y por el sistema nervioso y que habitualmente produce pequeñas vesículas llenas de líquido, transitorias, irritantes y a veces dolorosas. La infección por VHS-1 (herpesvirus tipo 1) tienden a aparecer en el área facial, especialmente alrededor de la boca y de la nariz. Las infecciones por el VHS-2 (herpesvirus tipo 2) generalmente se limitan a la región genital. Los síntomas iniciales de una infección por el virus del herpes simple consisten habitualmente en quemazón, hormigueo o sensación pruriginosa en los bordes de los labios o de la nariz en el intervalo de 1 a 2 semanas después del contacto con un persona infectada. Varias horas después se desarrollan pequeñas pápulas rojas en el área irritada, seguidas de una erupción de pequeñas vesículas, o ampollas de la fiebre, llenas de líquido. Varias vesículas pequeñas pueden confluir y formar otras mayores. Las vesículas generalmente se asocian a prurito dolor o molestias similares. Entre los demás efectos a menudo se incluyen fiebre moderada o adenopatías cervicales. En la semana posterior al inicio de los síntomas comienza la curación, formándose una costra fina amarillenta sobre las vesículas.

Herpes Labial: Es más común, provocado por el HSV-1, son racimos de vesículas localizadas, la vesícula al abrirse deja una ulcera dolorosa que sana sin cicatrización.

Herpes neonatal: Provocado por el HSV-2 se trasmite a recién nacidos durante el nacimiento por contacto con el virus en el canal del parto, la patogenia puede presentarse subclínica ó local hasta en forma generalizada grave o mortal, algunos lactantes que sobreviven pueden tener daños encefálicos permanentes, la enfermedad grave generalizada en el recién nacido se puede adquirir además por la exposición a cualquier tipo HSV-1 y HSV-2, la infección transplacentaria del feto por los tipos 1 y 2 puede causar malformaciones congénitas rara vez

Herpes traumático: Herpes que se desarrolla en el lugar de una herida.

Herpes Zoster: Infección aguda causada por el virus de la varicela-zoster (VZV) que afecta fundamentalmente a adultos y que se caracteriza por el desarrollo de erupciones cutáneas vesiculares dolorosas que siguen el trayecto de los pares craneales o de los nervios raquídeos inflamados por el virus. La distribución del dolor y la erupción vesicular habitualmente es unilateral , aunque pueden estar afectadas ambos lados del cuerpo, se puede afectar cualquier nervio sensitivo pero en la mayoría de los casos el virus tiende a invadir la raíz posterior del ganglio asociado a los nervios dorsales y trigémino. El dolor puede ser constante o intermitente, superficial o profundo, habitualmente precede a otros efectos y puede simular otras enfermedades como apendicitis o pleuritis.

Herpes Zoster Oftálmico: Forma de herpes zoster que causa dolor y erupciones cutáneas a lo largo de la rama oftálmica del quinto par craneal, la infección produce con frecuencia una ulceración corneal y otras complicaciones oculares.

Herpes Zoster Ótico: Infección por herpes zoster del ganglio del octavo par cervical y del ganglio geniculado, produciéndose un dolor intenso en las estructuras del oído externo y dolor o parálisis a lo largo del nervio facial. También puede producir sordera y vértigo.

Hipoacusia: Disminución de la sensibilidad a los sonidos, puede tener carácter conductivo o neurosensorial.

Hipocalcemia: Deficiencia de calcio en del suero que puede estar causada por hipoparatiroidismo, deficiencia de vitamina D, insuficiencia renal, pancreatitis aguda o por una concentración inadecuada de magnesio y proteínas en el plasma. La hipocalcemia leve es asintomática, mientras la grave se caracteriza por arritmias cardíacas y tetánicas con hiperparestesia (sensibilidad extrema de uno de los órganos de los sentidos del cuerpo, como los receptores del dolor o del tracto de la piel) de las manos , pies , labios y lengua.

Ictericia: Coloración amarillenta de piel, mucosas y esclerótica, producida por una cantidad de bilirrubinas en sangre superior a la normal. Las personas con ictericia pueden también experimentar náuseas, vómitos y dolor abdominal, y su orina suele ser oscura, la ictericia es sintomática de múltiples procesos, como enfermedades hepáticas, obstrucción biliar o anemias hemolíticas. Los neonatos desarrollan con frecuencia una ictericia fisiológica que desaparece en pocos días.

Letargo: Estado o cualidad de ser indiferente, apático o adormecido. Estupor o coma ocasionado por enfermedad o hipnosis.

Leucemia: Neoplasia maligna de los órganos hematopoyéticos que se caracteriza por la sustitución difusa de la médula ósea por precursores leucocitarios proliferantes, por un número y unas formas anormales de leucocitos inmaduros en la circulación, y por infiltración de los nódulos linfáticos, bazo, hígado y otras localizaciones.

Leucocitosis: Aumento anormal del número de leucocitos circulantes, suele acompañar a la infecciones bacterianas, pero no a las virales. El rango normal es de 5 000 a 10 000 leucocitos por milímetro cúbico de sangre. La basofilia, la esonofilia y la neutrofilia son tipos de leucocitosis.

Leucoplasia: Alteración precancerosa de la mucosa, de desarrollo lento, que se caracteriza por la presencia de placas engrosadas, blancas, firmemente adheridas, ligeramente elevadas y perfectamente circunscritas.

Leucoplasia peluda: Forma de leucoplasia caracterizada por la presencia de áreas hinchadas, elevadas y blanquecinas en los laterales de la lengua.

Linfocitosis: Proliferación de linfocitos, como la que se produce en determinadas enfermedades crónicas o en la covalencia de infecciones agudas.

Linfadenopatias: Referente a enfermedades de los ganglios linfáticos.

Linfoepitelioma: Neoplasia poco diferenciada que se desarrolla a partir del epitelio que tapiza el tejido linfoide de la nasofaringe.

Linfoma: Neoplasia del tejido linfoide que normalmente es maligna, pero que en raras ocasiones puede ser benigna. Los distintos linfomas se distinguen por el grado de diferenciación y el contenido celular, aunque las manifestaciones son similares en todos los tipos. Lo característico es que aparezcan uno o varios ganglios linfáticos indoloros y aumentados de tamaño en el cuello, después, debilidad, fiebre, pérdida de peso y anemia.

Linfoproliferativa: Relativo a la proliferación del tejido linfoide.

Mácula: Pequeña zona pigmentada o mancha que parece separada o diferente del tenido que la rodea.

Medicamento: Fármaco dosificado y acondicionado para suministrarse a un organismo.

Meningoencefalitis: Inflamación del encéfalo y de las meninges, habitualmente provocada por una infección bacteriana.

Microencefalia: Trastorno que presenta un lactante nacido con un cerebro anormalmente pequeño.

Mielitis: Trastorno caracterizado por le inflamación de la médula espinal con difusión motora o sensitiva asociada. Algunos tipos de mielitis son : leucomielitis, mielitis aguda transversal y poliomielititis.

Mielosupresión: Inhibición del proceso de producción de células sanguíneas y de plaquetas en la médula ósea.

Mielotoxicidad: Efecto nocivo de un agente tóxico, que afecta la a la médula espinal.

Miocarditis: Trastorno inflamatorio del miocardio producido por una infección viral, bacteriana o micótica, enfermedad del suero, fiebre reumática por un agente químico o como complicación de una enfermedad del colágeno. La miocarditis casi siempre se manifiesta en la forma viral aguda y es autolimitada, aunque puede desencadenar insuficiencia cardíaca aguda.

Mononucleosis: Aumento anormal del número de leucocitos mononucleares en la sangre.

Nefritis: Uno de los grandes grupos de enfermedades del riñón, caracterizada por inflamación y función anormal.

Nefrotoxicidad: Efecto nocivo de un agente tóxico, que afecta al riñón.

Neuropatía: Trastornos caracterizado por inflamación y degeneración de los nervios periféricos, como la asociada a la intoxicación por plomo.

Neutropenia: Descenso anormal del número de neutrófilos de la sangre. La neutropenia se asocia a leucemia aguda, infección, artritis reumatoide, insuficiencia de vitamina B₁₂ y esplenomegalia crónica.

Palidez grisácea: Color grisáceo en la piel.

Paradizo herpético: Se trata de una infección digital que ocurre generalmente en enfermeras ó médicos que asisten a pacientes con HSV, niños que chupan constantemente el dedo y sujetos con infección genital.

Papular: Lesiones cutáneas elevadas, sólidas, pequeñas, de menos de 1 cm de diámetro, como las lesiones de liquen plano y del acné no pustuloso.

Parestesis: Cualquier sensación subjetiva, experimentada como entumecimiento, hormigueo o sensación de "pinchazos". Cuando se experimentan en las extremidades, a veces se denomina acroparestesia.

Petequias: Manchas diminutas de color violáceo o rojo que aparecen en la piel como consecuencia de mínimas hemorragias en la dermis o en la submucosa.

Patogénesis: Mecanismo por el cual un virus produce una enfermedad.

Patógeno: Organismo capaz de producir una enfermedad.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Patologías: Estudios de las características, causas y efectos de las enfermedades, tal y como se observan en la estructura y función del cuerpo.

Presentación Farmacológica: Presentación en la cual un fármaco es administrado (cápsula, tabletas, jarabes, pomadas, inyecciones, pellet, etc).

Protusión: Estado ó trastorno de estar situado hacia delante o de sobresalir.

Prurito: Síntoma consistente en picor, sensación incómoda que provoca la necesidad urgente de rascarse. Con frecuencia el rascado provoca infecciones secundarias. Algunas causas de prurito son las alergias, infecciones, ictericia, linfomas y la irritación cutánea.

Queratitis: Inflamación de la córnea.

Queratoconjuntivitis: Inflamación de la córnea y la conjuntiva.

Queratoconjuntivitis herpética: La infección primaria por HSV-1 es en el ojo produciendo una queratoconjuntivitis, las lesiones recurrentes aparecen como la queratitis dendrítica ó úlceras sobre la cornea ó vesículas en párpados, puede la infección viral ser progresiva y provocar ceguera.

Queratopatía: Enfermedades de la córnea.

Radiculitis: Inflamación de la raíz, como la raíz de un nervio raquídeo.

Retinitis: Inflamación de la retina.

Roséolo: Cualquier exantema de coloración rosa.

Salud: Estado completo de bienestar físico, mental y social y no solamente la ausencia de enfermedad y dolor.

Sarcoma de Kaposi: Neoplasia maligna, multifocal, de células reticuloendoteliales, que comienzan en forma de pápulas blandas, marrones o púrpura en los pies, que se diseminan lentamente por la piel y dan metástasis (proceso por el que las células tumorales se diseminan lentamente hacia localizaciones distantes del organismo) ganglionares y viscerales, se asocia en ocasiones a diabetes, linfomas malignos, SIDA y otros procesos patológicos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Síndrome de Guillain Barré: Polineuritis (inflamación que afecta a varios nervios) periférica idiopática (sin causa conocida) que aparece entre 1 y 3 semanas después de un episodio de fiebre leve asociado a una infección viral o a vacunación. Puede aparecer dolor y debilidad simétrica que afecta a las extremidades y parálisis. La neuritis puede extenderse, ascendiendo por el tronco y afectando a la cara, brazos y músculos del tórax.

Síndrome de Reye: Combinación de encefalopatía aguda e infiltración grasa de los órganos internos que puede seguir a las infecciones víricas aguda. Este síndrome se ha asociado a los virus de la gripe B, varicela, enterovirus, y virus de Epstein-Barr. Suele afectar a personas menores de 18 años y, de forma característica, provoca un exantema, vómitos y confusión alrededor de una semana después de la aparición de una enfermedad vírica. En la última fase puede existir una desorientación extrema seguida de coma, convulsiones y parada respiratoria. Problemas principalmente en el cerebro, hígado y riñones .

Trombocitopenia: Trastorno sanguíneo en el que el número de plaquetas está disminuido, habitualmente por la destrucción del tejido eritroide en la médula ósea asociada a ciertas enfermedades neoplásicas o a una respuesta inmune frente a un fármaco. Puede existir disminución de la producción de plaquetas, disminución de la supervivencia de las mismas, aumento del consumo de plaquetas y esplenomegalia. La trombocitopenia es la causa más común de enfermedades hemorrágicas.

Vacuna: Suspensión de microorganismos atenuados o muertos administrada por vía intradérmica, intramuscular, oral o subcutánea para inducir inmunidad activa frente a enfermedades infecciosas.

Vesículas: Ampolla o vejiga pequeña, en forma de pequeña lesión cutánea elevada de paredes finas, que contiene un líquido transparente.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Virus: Microorganismo parasitario diminuto, de tamaño muy inferior al de una bacteria, que no tiene actividad metabólica independiente, y que sólo se puede replicar en el interior de una célula de una planta viva o de un huésped animal. Un virus está formado por un núcleo de ácido nucleico (DNA ó RNA) rodeado de una cubierta de proteínas antigénicas, en ocasiones rodeada por una capa de lipoproteínas. El virus proporciona el código genético para la replicación, y la célula huésped facilita la energía necesaria y las materias primas.

Vías de administración: La forma en que se introduce un fármaco al organismo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN