



COLEGIO ODONTOLÓGICO
COLOMBIANO

No. Arqueo

sig. Top. M. 100 1987

Compra ☐ Canje ☐ Donación ☐

Editorial

Solicitado por

Fecha

Precio

0107

COLEGIO ODONTOLOGICO COLOMBIANO

T.O.
00100
00117

8-6-01-200

HERPES VIRUS TIPO 1 Y TIPO 2

ALEXANDRA MOLINA CORREA

Bogotá, Colombia, Noviembre 27 de 1987

COLEGIO ODONTOLOGICO COLOMBIANO

Bogotá-.Colombia

HERPES VIRUS TIPO 1 Y TIPO 2

ALEXANDRA MOLINA CORREA

Monografía presentada en cumplimiento parcial de los requisitos exigidos para optar por el título de Odontólogo.

Bogotá, 27 de Noviembre de 1.987

COLEGIO ODONTOLOGICO COLOMBIANO

* DIRECTIVAS

RECTOR: Dr. Jorge Arango Tamayo

DECANO: Dra. Marisol Arango de León

VICE-DECANO: Dr. Jairo Forero Morales

SECRETARIO ACADEMICO: Dr. Luis Felipe Falla

DIRECTOR DE MONOGRAFIA: Dra. Elida Avendaño

COORDINADOR DE CURSO: Dr. Roberto Arciniegas Gómez

CONCEPTO DE ACEPTACION DEL DIRECTOR DE LA PRESENTE MONOGRAFIA.

EXCELENTE

✓ 45

BUENO

REGULAR

Dra. Elida Avendaño

Elida Avendaño.

BOGOTÁ, NOVIEMBRE 27 DE 1.987

AGRADECIMIENTOS

Agradezco la colaboración prestada por la Doctora Elida Avendaño, pues sin ella este trabajo no tendría la organización y orientación que esto requiere.

DEDICATORIA

A mis padres:

Sin su presencia y sin su aliento cualquier esfuerzo que hubiese realizado sería en vano.

Por ellos y para ellos son mis éxitos como la profesional que quiero ser.

Gracias a ellos.

INDICE GENERAL

I. PROPIEDADES GENERALES DE LOS VIRUS.....	2
A. DEFINICIONES.....	2
B. EVOLUCION DE LOS VIRUS.....	3
II. PATOGENIA DE LAS ENFERMEDADES VIRALES.....	4
III. HISTORIA NATURAL Y MODO DE TRANSMISION DE LOS VIRUS.....	5
IV. VACUNAS CONTRA LOS VIRUS.....	8
A. VACUNAS CON VIRUS INACTIVOS.....	8
B. VACUNAS CON VIRUS VIVOS ATENUADOS.....	9
V. FAMILIA DE LOS HERPESVIRUS.....	11
A. HERPES SIMPLE.....	11
1. PROPIEDADES DE LOS VIRUS.....	12
a. Acido nucleico.....	12
b. Tamaño.....	12
c. Reacción a los agentes físicos y químicos.....	13
d. Susceptibilidad de los animales y crecimiento del virus.....	13
e. Autoduplicación viral.....	13
f. Propiedades antigénicas.....	15
g. Diferenciación de los tipos 1 y 2.....	15
h. Propiedades oncógenas.....	16
2. PATOGENIA Y PATOLOGIA.....	16
3. MECANISMO DE INMUNIDAD.....	17
4. DATOS CLINICOS.....	19

a. Herpesvirus tipo 1.....	20
1). Gingivoestomatitis herpética aguda.....	20
2). Eccema herpética.....	21
3). Queratoconjuntivitis.....	22
4). Meningoencefalitis.....	22
5). Herpes labial.....	22
b. Herpesvirus tipo 2.....	23
1). Herpes genital.....	23
2). Herpes neonatal.....	24
c. Diferentes infecciones herpéticas.....	24
5. DIAGNOSTICO DE LABORATORIO.....	25
a. Aislamiento del virus.....	25
b. Serología.....	26
6. INMUNIDAD.....	27
7. TRATAMIENTO.....	28
VI. PATOGENESIS DE HERPES SIMPLE LABIAL RECURRENTE, DESARROLLO DE LAS LESIONES, 8 HORAS DESPUES DE INSTALADAS E IMPLICACIONES PARA EL TRATAMIENTO ANTIVIRAL.....	32
A. MATERIALES Y METODOS.....	33
1. POBLACION DE PACIENTES.....	33
2. MEDIDA DE LAS LESIONES.....	34
3. ESTADISTICAS.....	36
B. RESULTADOS.....	36
C. DISCUSION.....	38
VII. ESTUDIO CLINICO PROSPECTIVO A LARGO TERMINO DE LA INFECCION POR VIRUS HERPES SIMPLE OROFACIAL EN LEUCEMIA AGUDA.....	41
A. MATERIALES Y METODOS.....	42

B. RESULTADOS.....	43
C. DISCUSION.....	45
VIII. EFECTOS COMBINADOS DEL VIRUS DEL HERPES SIMPLE Y EL TABACO SOBRE LOS CAMBIOS HISTOPATOLOGICOS EN LABIOS DE MICOS..	50
A. MATERIALES Y METODOS.....	51
1. VIRUS.....	51
2. ANIMALES.....	52
3. INOCULACION DEL VIRUS.....	52
4. HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS.....	53
B. RESULTADOS.....	53
1. HALLAZGOS MACROSCOPICOS Y VIROLOGICOS.....	53
2. CAMBIOS HISTOPATOLOGICOS.....	54
C. DISCUSION.....	55
IX. SENSIBILIDAD DE LOS TEJIDOS ORALES AL VIRUS DEL HERPES SIMPLE IN VITRO.....	57
A. MATERIALES Y METODOS.....	58
1. PREPARACION PARA CULTIVO DE CELULAS.....	59
a. Tratamiento mecánico.....	59
b. Coloración y raspaje.....	59
c. Tinción directa.....	60
d. Tincion indirecta.....	60
2. CULTIVO DE CELULAS.....	61
B. RESULTADOS.....	62
C. DISCUSION.....	63
X. CONCLUSIONES.....	66
XI. BIBLIOGRAFIA.....	68

INDICE PARTICULAR

Cuadro 1. Los herpesvirus del hombre	71
Cuadro 2. Interacciones virus-célula huésped	72
Cuadro 3. Guidelines for Chemotherapy Based on Clinical Considerations	73
Gráfica 1. Relación huésped-parásito del virus herpes simple	75
Lámina 1. Herpes labial recurrente	
Lámina 2. Gingivo estomatitis herpética primaria	
Lámina 3. Estomatitis herpética	
Lámina 4. Estomatitis herpética	
Lámina 5. Estomatitis herpética	
Lámina 6. Herpes labial y mentoniano	
Lámina 7. Herpes Zoster	
Lámina 8. Gingivo estomatitis herpética primaria	
Lámina 9. Gingivo estomatitis herpética primaria	
Lámina 10. Herpes simple	
Lámina 11. Herpes simple	

Bogotá, Noviembre 27 de 1987

Doctora

Marisol Arango

Decano Facultad de Odontología

Ciudad

Apreciada Doctora:

Con el proposito de cumplir con el requisito para optar al título de odontologo, elaboré esta monografía titulada "Herpes Virus tipo 1 y tipo 2".

Esta monografía fué asesorada por la Doctora Elida Avendaño, quien me prestó toda la colaboración necesaria para poder realizar este trabajo.

Espero que este trabajo sirva de investigación o medio de investigación para aquel que esté interesado en dicho tema.

Atentamente

Alexandra Molina Correa

INTRODUCCION

En el presente trabajo tratamos que se fije la atención en la importancia que tiene el Herpes como una enfermedad de tipo viral. Además de ello queremos dar a entender que conociendo la enfermedad podemos llegar a tratar de prevenirla.

Para ello entonces recurrimos a manejar conceptos tales como sintomatología y en ella incluimos los signos y síntomas clínicos; el modo de transmisión, su recurrencia, los factores predisponentes y tratamientos. Temas estos que encierran un sinnúmero de estudios para facilitar la comprensión de esta enfermedad viral.

El propósito nuestro es que se comprenda la importancia de su conocimiento para así no caer en discusiones falaces y sin ningún apoyo científico.

De su conocimiento depende entonces que sea distinguido de otras enfermedades virales, y así conseguir las mejores formas de tratamientos y aquellos individuos que sean portadores del Herpes consigan enfrentar la enfermedad y convivir con ella de acuerdo al manejo que se tenga de esta.

esto en si es lo que queremos que se conozca a través del

contenido de esta obra, esperando que de ella resulte algo positivo para aportar en le amplio ámbito de los conocimientos médicos.

HERPES VIRUS TIPO 1 Y TIPO 2

I. PROPIEDADES GENERALES DE LOS VIRUS.

A. DEFINICIONES

Los virus son los agentes infecciosos más pequeños (20-300 mm de diámetro) que contienen una molécula de ácido nucleico (RNA o DNA) como genoma. El ácido nucleico se encuentra cubierto por una envoltura protéica y toda la unidad infecciosa se denomina virión. El virión se duplica solo en células vivientes. El ácido nucleico viral contiene la información necesaria para programar a la célula huésped infectada y que sintetice varias moléculas específicas del virus, requeridas para la producción de la progenie viral. Durante el ciclo autoduplicativo, numerosas copias de ácido nucleico viral y de proteínas de la envoltura son producidas. Las proteínas de la envoltura se reúnen para constituir la capsida, la cual encapsula o estabiliza al ácido nucleico viral contra el medio extracelular y facilita la adhesión y quizás la penetración del virus al ponerse en contacto con las nuevas células susceptibles.

La gama del huésped para un virus determinado puede ser extraordinariamente limitada, pero se sabe que los virus

infectan organismos unicelulares como micoplasma, bacterias y algas, y todas las plantas y animales.

B. EVOLUCION DE LOS VIRUS

Han sido propuestas 3 hipótesis para explicar el origen de los virus:

1. Los virus son descendientes de los organismos ancestrales previos a las células que se volvieron parásitos de los primeros organismos celulares. A medida que los organismos y animales evolucionaron, los virus evolucionaron con ellos. Muchos virus no provocan ningún daño, pero pueden permanecer latentes durante la vida del huésped.
2. Los virus han evolucionado a partir de las bacterias patógenas, a través de un proceso de involución. Aunque las rickettsias y las clamidias constituyen ejemplo de organismos intracelulares que han sufrido degeneración parasitaria no son virus.
3. Los virus son componentes de las células normales, las cuales en ocasiones se vuelven autónomas. Dentro de la célula el virus podría ejercer una influencia autocatalítica de manera que se forman duplicados de ella a partir de materiales del interior celular. Se podría decir que los virus se parecen a genes que han perdido el control regulatorio y continúan multiplicándose mientras exista material disponible.

II. PATOGENIA DE LAS ENFERMEDADES VIRALES.

La implantación y multiplicación de los virus ocurren en los diferentes tejidos mientras el agente infeccioso viaja desde el punto de entrada hasta el órgano final. En este órgano, el virus se multiplica y alcanza cantidades críticas antes de que produzca la necrosis celular y la enfermedad se haga manifiesta. Los virus inducen una respuesta tisular diferente a la respuesta provocada por bacterias, no solamente en las células parenquimatosas, sino en infiltrado celular mientras que los elementos polimorfonucleares forman la respuesta celular principal, en la inflamación aguda causada por bacterias piógenas, el infiltrado con células mononucleares y linfocitos caracteriza la reacción inflamatoria de la unión viral no complicada.

Hay algunos virus que no matan invariablemente a la célula que infectan. La respuesta inmunitaria del huésped hacia estos virus puede ser la responsable de la enfermedad clínica y los cambios patológicos derivados de ellas.

Las infecciones persistentes ocurren con muy diversos virus animales y la persistencia en ciertos casos depende de la edad del huésped en el momento de la infección; en el ser humano, las infecciones adquiridas in útero como el virus de

la rubeola y el citomegalovirus característicamente dan por resultado una persistencia de duración limitada, probablemente debido al desarrollo de la capacidad inmunológica para reaccionar a las infecciones en cuanto el niño madura.

Las infecciones virales persistentes ("lentas") pueden desarrollar un papel en el ser humano mucho más importante de lo que se apreciaba anteriormente. Se ha observado un tipo de trastorno inmunitario en humanos previamnete inmunizados con vacunas que contenían virus muerto del sarampión o virus respiratorio sincitial. Tales individuos inmunizados pueden desarrollar respuestas extraordinarias de anticuerpos que originan consecuencias graves cuando estas personas se exponen posteriormente a la infección viral natural.

La infección viral durante el embarazo puede constituir una causa significativa de daño fetal y de pérdida del producto. Se hallan involucrados 3 principios en la producción de los defectos congénitos:

1. La capacidad del virus para infectar al animal embarazado y ser transmitido al feto.
2. La etapa de la gestación durante la cual ocurre la infección
3. La capacidad del virus de causar daño al feto, directamente mediante la infección de la madre

resultando un medio fetal alterado.

La infección congénita con herpes virus simple, varicella-zoster-virus, puede ser también significativa durante este periodo, causando malformaciones que son conducidas por el virus.

III. HISTORIA NATURAL Y MODO DE TRANSMISION DE LOS VIRUS

Los virus pueden ser transmitidos de las siguientes formas:

1. Transmisión directa persona a persona por contacto, forma en la cual la infección por gotitas de Flügge o por aerosoles puede jugar el papel más importante
2. Transmisión por medio del sistema digestivo
3. Transmisión por mordeduras
4. Transmisión por un artrópodo vector.

En los vertebrados, la invasión de la mayoría de los virus provoca una reacción violenta, generalmente de corta duración. El resultado es decisivo: o bien el huésped sucumbe o bien sobrevive por la producción de anticuerpos que neutralizan o matan al virus. Independientemente del resultado final, la permanencia del virus activo es generalmente corta, aunque pueden ocurrir infecciones virales latentes tales como el Herpesvirus, adenovirus y las infecciones por citomegalovirus.

IV. VACUNAS CONTRA LOS VIRUS.

La inmunización no la recuperación de la infección natural resultan siempre en la protección total contra una infección posterior con el mismo virus.

Esta situación existe para enfermedades para las cuales se tiene disponible las medidas de control. El control puede lograrse limitando la multiplicación de virus virulento posterior a exposición subsiguiente y previniendo su diseminación a órganos blancos donde se produce el daño patógeno.

A. VACUNAS CON VIRUS INACTIVADOS

Son preparadas a partir de virones completos, estimulan el desarrollo de los anticuerpos circulantes contra la envoltura proteica del virus, confiriendo cierto grado de resistencia.

Existen algunas desventajas del empleo de las vacunas con virus inactivados:

1. Es menester un cuidado extremo en su preparación y fabricación para tener la certeza de que no existen virus vivos virulentos residuales en la vacuna

2. La inmunidad conferida es a menudo breve y debe ser reforzada, lo cual implica el problema logístico de llegar al individuo que necesita la inmunización, sino que también ha ocasionado preocupación acerca de los efectos probables por la administración repetida de proteínas extrañas
3. La administración parenteral de vacunas de virus inactivados, aún cuando estimula la producción de anticuerpos circulantes hasta títulos satisfactorios, ha dado en ocasiones protección limitada debido a que la resistencia local no es inducida adecuadamente en la puerta natural de entrada de multiplicación de la infección por virus
4. Algunas vacunas han inducido a hipersensibilidad a la infección subsiguiente.

B. VACUNAS CON VIRUS VIVOS ATENUADOS

Tienen la ventaja de actuar como la infección natural en relación a su efecto en la inmunidad. Se multiplican en el huésped y tienden a estimular anticuerpos más duraderos, y también a inducir anticuerpos y resistencia en la puerta de entrada.

Existen algunas desventajas que son:

1. El riesgo de reversión aun mayor virulencia durante la multiplicación dentro del inmunizado

2. Los agentes adventicios no reconocidos que infectan latentemente al sustrato del cultivo pueden entrar en la reserva de la vacuna
3. El almacenamiento y la vida limitada de casillero de las vacunas con virus vivo atenuado presenta problemas.



V. FAMILIA DE LOS HERPESVIRUS.

Cuando menos 25 virus han sido colocados en la familia de herpetoviridae. Todos ellos contienen un centro de DNA de doble tira, rodeado por una capa de proteína con simetría icosaédrica.

Los tipos 1 y 2 del herpesvirus simple, varicela virus, herpesvirus zoster, el virus EB y el citomegalovirus infectan al humano. Los virus Tipo 1 y 2 se encuentran con facilidad fuera de las células en la fase líquida de cultivo de los tejidos, pero los otros miembros del grupo se adhieren más firmemente a la célula.

Los herpesvirus han sido ligados con enfermedades malignas en el humano y animales: herpesvirus simple tipo 2 con carcinoma labial y cervical respectivamente en el humano, el virus EB con el linfoma de Burkitt en los niños africanos y con el carcinoma nasofaríngeo y demás asociaciones con enfermedades malignas.

A. HERPES SIMPLE

La infección con el herpes simple (herpes virus hominis) puede presentar diferentes formas clínicas. La infección a

menudo pasa inadvertida. La manifestación clínica habitual consiste en una erupción vesiculosa de la piel o de las membranas. La infección es observada y en ocasiones como una queratitis grave, meningoencefalitis y un padecimiento del recién nacido.

1. PROPIEDADES DEL VIRUS.

- a. Acido nucleico: Debido al uso del microscopio electrónico y de las endonucleasas específicas de secuencia, la estructura del DNA está comenzando a conocerse. En cada genoma viral hay dos segmentos; un largo fragmento que contiene 18% del DNA. Cada segmento está constituido de secuencias únicas de bases con repetición terminal e interna de las secuencias normales.
- b. Tamaño: el virus contiene DNA, incluido en la cápside protéica rodeada por una membrana externa. El centro contiene el DNA viral embobinado alrededor de una masa cilíndrica en el interior de la cápside. La envoltura contiene frecuentemente salientes periódicas en su superficie, y deriva quizá de la membrana nuclear interna de la célula infectada. La envoltura que contiene lípidos, carbohidratos y proteínas rápidamente es eliminada por el tratamiento con éter.

Las proteínas estructurales del herpesvirus simple se ha determinado con electroforesis en gel de piliacrilamida. Se han encontrado más de 30 polipeptidos en el virión envuelto.

c. Reacciones a los agentes físicos y químicos: las suspensiones de tejidos infectados pueden ser almacenadas en estado de congelación. Aunque durante mucho tiempo el herpesvirus fue considerado como excesivamente termolábil, recientemente se ha demostrado que puede estabilizarse con Na_2SO_4 1 M, de manera que resiste el calentamiento a 50°C . El herpesvirus es termosensible en concentraciones isotónicas de cualquier sal, pero se estabiliza nuevamente cuando el virus se diluye en agua destilada. Se destruye por la acción del éter y por colorantes fotodinamicamente activos en presencia de la luz.

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

e. Autoduplicación viral: el virus penetra ala célula ya sea por fusión con la membrana celular o por

pinocitosis. Después de ser descubierto, el DNA se asocia con el núcleo. La síntesis protéica y de DNA se asocia con el núcleo. La síntesis protéica y de DNA celular normal se suspende virtualmente a medida que comienza la autoduplicación viral. El virus induce a numerosas enzimas, a algunas de las cuales probablemente cifra, incluyendo a la timidincinasa, y a la dexosirribonucleicopolimerasa. Las timidincinasas producidas por los diferentes herpesvirus son selológicamente diferentes entre sí y de la enzima existente en las células no afectadas.

Se ha demostrado que el ácido fosfonoacético inhibe de manera específica la autoduplicación del herpesvirus, al inhibir a la polimerasa del DNA viral.

Las proteínas virales son sintetizadas en el citoplasma y transportadas de manera selectiva hasta el núcleo en donde se reúnen en nucleocápsides. La maduración ocurre por gemación de las nucleocápsides a través de la membrana nuclear interna alterada. Las partículas virales cubiertas son liberadas de la célula a través de las estructuras tubulares y que se continúan en el exterior de la célula o por las vacuolas que liberan su contenido en la superficie celular.

f. Propiedades antigénicas: asociada con el desarrollo del virus, está la producción de varios antígenos precipitantes. Estos antígenos representan a las proteínas individuales estructurales y no estructurales virales. Algunos de estos antígenos son comunes a ambos tipos de herpesvirus y algunos son específicos para solo un tipo.

g. Diferenciación de los tipos 1 y 2: Herpesvirus simple tipo 1 y 2 dan reacciones séricas cruzadas, pero pueden ser distinguidos por numerosas pruebas:

1. El uso de antisuero específico del tipo, preparado por la adsorción del antisuero viral con células infectadas de manera heterotípica o mediante la inoculación por proteínas individuales específicas del tipo
2. La mayor sensibilidad térmica de la infectividad del tipo 2
3. La preferencia del desarrollo en diferentes tipos de células. El herpes simple virus forma grandes pústulas sobre la membrana corioalantoidea de los huevos con embrión, mientras que el herpes virus tipo 1 forma pequeñas pústulas. El herpesvirus simple tipo 2 se autoduplica bien en los fibroplastos del embrión de pollo
4. El herpesvirus simple tipo 2 es más neurovirulento en los animales

h. Propiedades oncógenas: Después de la inactivación de sus capacidades líticas (mediante irradiación ultravioleta), los herpesvirus simple tipo 1 y tipo 2 pueden provocar la transformación de las células cultivadas del cricero, las cuales pueden inducir la formación de tumores cuando son inoculadas en cricetos recién nacidos. La información genética viral puede demostrarse en las células tumorales.

2. PATOGENIA Y PATOLOGIA

La lesión cutánea involucra proliferación, degeneración vacuolar e inclusiones intranucleares, destrucción de las células nerviosas, especialmente en la corteza. La infección herpética neonatal generalizada, produce zonas múltiples de necrosis focal, con una reacción mononuclear y la formación de cuerpos de inclusión intranucleares en todos los órganos. Los sobrevivientes pueden recibir daño permanente.

La inclusión temprana completamente formada, rica en DNA y prácticamente llena todo el núcleo comprimiendo a la cromatina hacia el margen nuclear. Después la inclusión pierde su DNA y se encuentra separada por un halo de su cromatina situada en el margen nuclear. El antígeno viral se encuentra en el núcleo solo en las primeras etapas de la infección; el cuerpo de inclusión

intranuclear completamente desarrollado no contiene virus.

3. MECANISMO DE INMUNIDAD

Los virus forman una variedad especial de agentes infecciosos, que son parásitos intracelulares obligados. Difieren de todos los demás tipos de microorganismos por su organización, composición y mecanismo de duplicación.

El espectro de enfermedades producidas va desde la infección viral aguda, en las cuales la interacción del virus y respuesta inmune del huésped origina aclaramiento del virus e inmunidad, obien diseminación, infección y muerte, hasta formas más crónicas de infección viral, en las cuales tiene lugar una reproducción viral prolongada, junto con respuesta inmune, causa de lesión tisular y origen de enfermedad.

Las propiedades más importantes del virus son:

- a. Capacidad de un virus producido en una célula de invadir otra, generalizándose la infección
- b. Capacidad del virus de producir alteraciones funcionales en las células que infecta.

Para facilitar la discusión, las respuestas que se presentan después de una función viral puede dividirse

así:

- a. Citilíticas: la duplicación del virus significa muerte celular temprana, liberándose el virus al líquido extracelular
- b. De estado estable: duplicación intracelular lenta, pudiendo morir la célula o persistir. Las infecciones por virus del herpes hominis (simple) o de varicela-zoster, constituyen ejemplos de infecciones latentes de estado estable de tipo localizado, que se reactivan con ciertos estímulos. Durante la reactivación, la presencia de antígeno viral da lugar a la formación de anticuerpos. Ambas clases de virus pueden permanecer latentes durante meses o años en células nerviosas o ganglios sensitivos.

Aunque no se conozca el mecanismo de reactivación, se sabe que el virus reconoce las células de Schwann, por invasión contigua de una célula a otra, hasta alcanzar la piel donde produce una erupción vesiculosa.

- c. De integración: se reconoce por el hecho de que parte del ácido nucleico del virus se asimila al DNA de la célula huésped.

Uno de los descubrimientos recientes de mayor

importancia e inmunologías es la existencia de un tipo especial de IgA en las secreciones externas del cuerpo o sistema excretor externo. Estos anticuerpos secretores resultaron formar parte importantísima para la protección del huésped contra los virus, en particular los que dan a lugar de infecciones locales.

Se descubrieron muchos tipos de actividad antiviral en varias secreciones externas.

Las globulinas IgM son las de mayor tamaño e incluyen anticuerpos antivirales producidos en las primeras fases de la respuesta inmune.

Después de inmunización o infección con un virus, parecen sistetizarse en un cierto orden las distintas variedades moleculares de anticuerpos. Los primeros anticuerpos suelen ser de tipo IgM, apareciendo después los anticuerpos IgG. No se conoce la cronología del anticuerpo IgA pero se descubre a los pocos días o semanas.

4. DATOS CLINICOS.

El herpesvirus puede producir diferentes entidades clínicas y las infecciones pueden ser primarias o recurrentes. Las infecciones primarias ocurren en

personas sin anticuerpos y resultan a menudo por que el virus asume un estado latente en los gánglios sensoriales del huésped. Las infecciones latentes persisten en personas con anticuerpos y las infecciones recurrentes son comunes, por ejemplo el herpes labial recurrente.

Las infecciones primarias en la mayoría de los individuos es clínicamente imperceptible pero vá acompañada en forma invariable de la producción de anticuerpos. A los ataques recurrentes en presencia de los anticuerpos virales neutralizantes, siguen a menudo estímulos inespecíficos tales como la exposición al sol, la fiebre producida artificialmente, etc.

a. Herpesvirus tipo 1: las entidades clínicas atribuidas al herpesvirus incluyen las siguientes:

- 1). Gingivostomatitis herpética aguda (Estomatitis aftosa, estomatitis de Vincent): esta es la entidad clínica más común causada por infecciones primarias con el herpesvirus tipo 1. Los tejidos que con preferencia ataca el virus herpes simple, derivan del ectodermoy son piel mucosa, ojos y sistema nervioso central. Ocurre más frecuentemente en niños pequeños (1-3 años) e incluyen lesiones extensas vesiculoulcerativas de la mucosa de la boca, fiebre, irritabilidad y

linfadenopatía local. La manifestación de las erupciones vesiculares va precedida de parestesia y marcada sensación de ardor, haciéndose evidente a los tres o cuatro días de comienzo de la fiebre. Las diferentes vesículas están diseminadas por toda la boca y la orofaringe.

La alteración del estado del periodoncio puede contribuir en parte a la producción del "Foetor oris". Las papilas gingivales interdientarias tumefactas, enrojecidas y sangrantes sobresalen como centinelas escarlatas, por lo general el paciente se recupera a los 15 días.

La prueba diagnóstica más específica es la valoración de la presencia de anticuerpos neutralizantes y fijadores del complemento en el suero.

También se practica el examen microscópico de un fragmento biopsico de la lesión.

- 2). Eccema herpética (erupción variceliforme de Kaposi): es una forma epidérmica de la infección herpética superpuesta con un eccema preexistente que se caracteriza por tener lesiones vesiculares difusas de la piel por lo común de naturaleza muy

grave. Con mayor frecuencia se debe a un ataque herpético primario y puede ser mortal. Los pacientes por lo general niños, tienen fiebre elevada que coinciden con vesículas umbilicadas típicas así como otras manifestaciones sistemáticas.

3). Querato conjuntivitis (conjuntivitis herpética): enfermedad bastante común que se caracteriza por la hinchazón y congestión de la conjuntiva parpebral, aunque también puede haber queratitis y ulceración corneal. Estas lesiones se suelen curar con rapidez. Con la queratitis recurrente puede haber afección progresiva del estroma de la córnea de una manera permanente y causando ceguera.

4). Meningo encefalitis: en los adultos las manifestaciones neurológicas sugieren una lesión en el lóbulo temporal. Se caracteriza por fiebre súbita y síntomas de aumento de la presión intercraneana. Se produce la parálisis de varios grupos musculares: llegan a producir convulsiones y hasta la muerte.

5). Herpes labial (úlceras por frío, herpes febril): ocurren racimos de vesículas localizadas por lo

general en la unión mucocutánea de labios.

La vesícula se rompe dejando una úlcera dolorosa que sana sin cicatriz. Las lesiones pueden ocurrir en forma repetida y a intervalos diferentes de tiempo en la misma localización del labio.

Los factores más frecuentes que aparecen o la recrudesencia de vesiculaciones herpéticas secundarias localizadas se cree que están relacionadas especialmente con alergias, menstruación, embarazo, traumatismos cutáneos, trastornos gastrointestinales, deficiencias nutritivas, desequilibrios emocionales, ansiedad, tensión, fatiga, exposición a la luz directa del sol, intervenciones quirúrgicas que afectan a la segunda y tercera rama del quinto nervio craneal, enfermedades debilitantes, exacerbaciones febriles y fiebre artificial.

El sitio permanente del herpesvirus latente simple es el ganglio trigémino.

b. Herpes virus tipo 2: las entidades clínicas asociadas con el herpesvirus tipo 2 incluyen las siguientes:

1). Herpes genital (herpes progenital): se

caracteriza por lesiones vesiculoulcerativas del pene en el hombre o la cervix en la mujer. Las lesiones son mas intensas durante la infección primaria y pueden estar asociadas con fiebre, malestar y linfadenopatía inguinal. En las mujeres con anticuerpos al herpesvirus solo pueden estar afectados el cuello o la vagina y la enfermedad puede permanecer asintomática.

2). Herpes neonatal: el herpesvirus tipo 2 puede ser transmitido al recién nacido durante el nacimiento por contacto con lesiones herpéticas en el conducto del parto. El espectro de la enfermedad producida en el recién nacido parece variar de una enfermedad subclínica o local hasta una forma generalizada grave con un desenlace mortal.

Para evitar la infección se ha usado la extracción cesárea en embarazadas con lesiones herpéticas en los genitales.

c. Diferntes infecciones herpéticas: las lesiones localizadas de la piel provocadas por el tipo viral 1 y 2 pueden ocurrir en abrasiones que se contaminan con el virus. Estas lesiones se ven en los dedos de dentistas y personal hospitalario o en las personas

con lesiones genitales y en los cuerpos de los luchadores.

El herpes primario y recurrente puede ocurrir en la nariz (rinitis herpética aguda). La evidencia epidemiológica ha demostrado que en la mayoría de las zonas geográficas los pacientes con cancer de la cervix tiene una frecuencia de elevados anticuerpos al tipo 2 de herpesvirus simple.

5. DIAGNOSTICO DE LABORATORIO.

- a. Aislamiento del virus: el virus puede ser aislado de las lesiones herpéticas (piel, cornea o encéfalo). Puede también encontrársele en la faringe, la saliva y las heces, durante las infecciones primarias y durante los periodos asintomáticos. Por lo tanto el aislamiento del herpesvirus no es en sí suficiente evidencia que indique que este virus sea el agente causativo de alguna enfermedad sujeta a investigación. La inoculación de cultivo de tejidos es usada para el aislamiento del virus.

La identificación del agente como herpesvirus se establece mediante la neutralización del virus mediante antisuero específico contra el herpesvirus o con la tinción inmunofluorescente específicas de las

células.

- b. Serología: la determinación cuantitativa de anticuerpos se puede medir mediante pruebas de neutralización en los cultivos celulares en el embrión de pollo o en los ratones. En la etapa primaria o temprana de la respuesta inmunitaria, aparecen los anticuerpos neutralizantes que son localizables solo en presencia de complemento fresco. Este anticuerpo pronto es remplazado por anticuerpos neutralizantes que pueden funcionar sin complemento, pero cuyo título puede cuadruplicarse si se añade complemento a la mezcla de virus-anticuerpo.

Los anticuerpos hemaglutinantes pasivos en el LCR constituyen un mejor indicador de la presencia de virus infectante que los anticuerpos circulantes en suero.

Alrededor del cuarto al séptimo día después de la infección primaria aparecen anticuerpos neutralizantes y fijadores del complemento. Es posible conservar estos anticuerpos yoda lavida, Quizá como resultado de infecciones latentes y recurrencias.

Después de la infección primaria con el virus tipo 1,

la respuesta de los anticuerpos neutralizantes IgM es específica de tipo, pero después de la infección primaria con el virus tipo 2, los anticuerpos IgM que se desarrollaron neutralizan ambos virus de tipo 1 y de tipo 2. En los enfermos con infección previa con herpesvirus tipo 1 que están superinfectados con herpesvirus tipo 2, la respuesta a los anticuerpos puede ser mayor al tipo 1 que al tipo 2.

6. INMUNIDAD

Muchos recién nacidos tienen anticuerpos maternos transferidos en forma pasiva. Estos anticuerpos se pierden durante los primeros seis meses de vida, así que el periodo de mayor susceptibilidad a la infección herpética primaria está comprendida entre seis meses y dos años de edad. Los anticuerpos al herpesvirus tipo 1 ascienden en los niños preescolares, los anticuerpos contra el herpesvirus tipo 2 ascienden durante la adolescencia y la actividad sexual.

Después de la recuperación de una infección primaria habitualmente el virus es transportado en forma latente aún en presencia de anticuerpos. Los anticuerpos hacen su aparición después de la infección primaria, pero su título puede disminuir después de unos cuantos meses.

7. TRATAMIENTO

La idoxuridina (5-yodo, 2-desoxiuridina, IUDR), la trifluorotimidina y la vidarabina, son eficaces contra la queratitis del herpesvirus simple cuando se administran temprano en la evolución de las lesiones oculares.

El tratamiento de la queratitis epitelial herpética aguda con IUDR pueden resultar en la supresión rápida de las manifestaciones clínicas. Sin embargo, el virus no es erradicado por el tratamiento. La IUDR no tiene efecto alguno sobre la enfermedad general, es tóxico y no debería usarse con sta finalidad.

La vidarabina es mucho menos tóxica y en la actualidad está siendo estudiada para su posible empleo general. Los resultados tempranos provenientes del tratamiento indican que el medicamento tiene éxito si se administra muy temprano en la evolución de la enfermedad.

ANTIBIOTICOTERAPIA EN EL MANEJO DE INFECCIONES DE PACIENTES DENTALES.

La antibioticoterapia es un aspecto esencial en el manejo postoperatorio en pacientes dentales que experimentan dolor y ansiedad. La infección así como la

ansiedad debe estar controlada en el estado post-operativo de los procedimientos dentales.

Inicialmente el estudiante dental y los practicantes deben estar influidos por el factor de que una apropiada y racional terapia anti microbial debe estar basada sobre la identificación del agente causal que produce la infección oral así como también un test de susceptibilidad. Los antibióticos son producidos por microorganismos o sintéticamente, y son capaces de inhibir el crecimiento de los microorganismos y destruirlos.

Los antibióticos son bacterisidas inhiben la multiplicación de microorganismos y los destruyen; o bacteriostático, previenen la reproducción de microorganismos en el huésped. El término Espectro antibacteriano indica el rango de actividad de un agente antibiótico particular.

Drogas más usadas:

1. Tetraciclina: la tetraciclina, clortetraciclina y oxitetraciclina son agentes efectivos contra microorganismos gram positivos y negativos incluyendo especie bacterial, *Actinomyces israeli*, *chanydiae M*, *Pneumoniae*, *riquetsia* y bacilo tuberculoso.

La dosis usual efectiva para la tetraciclina es 0.25 a 0.5 grs cad seis horas; por administración oral; la dosis oral efectiva por la clortetraciclina es de 0.2 a 0.6 grs por día. La dosis efectiva intravenosa para la oxitetraciclina es de 0.5 a 1.0 grs cada doce horas.

Las reacciones adversas debido a la administración de tetraciclina son síntomas gastrointestinales, salpullido, raras reacciones anafilactoides, depósitos de antibióticos en los dientes con pigmentación, balance de nitrógeno negativo, hepatotoxicidad, hipoplasia del esmalte, aumento del fluido cerebro espinal, posible bloqueo neuro muscular.

2. Sulfato de neomicina: la neomicina es un aminoglucósido el cual es efectivo contra microorganismos gram positivos y negativos. La dosis usual por vía oral es de 100 mg/kg peso al día. La neomicina es más absorbida a través del tracto gastrointestinal.

Las reacciones adversas son: náuseas, vómito, diarrea, interferencias en la absorción, ototoxicidad y nefrotoxicidad. El sulfato de

neomicina es más que todo usado como un antibiótico tópico.

3. Eritromicina: es un antibiótico compuesto por el cual tiene un espectro de actividad contra microorganismos gram positivo especialmente *Stafilococo* y *difteria*, *N neumaniae* y *bacteroides*. La dosis usual en adulto es 0.5 grs a 1.0 grs cada seis horas, la dosis intravenosa 1 a 4 grs diariamente. Las reacciones adversas son: disturbios gastrointestinales, salpullido, hepatotoxicidad debido al estolato de eritromicina y unos hallazgos de Sgot anormales.
4. Idioxuridine: agente antiviral usado contra el virus del herpes simple aplicada tópicamente en Ojo del herpes simple y en tejidos orales en herpes simples y Zoster. Efectivo en queratitis herpética. Debería ser investigado como una droga antiviral tópica para el herpes simple de la cavidad oral, para el herpes Zoster de la región oral y maxilofacia. Las reacciones advrsas son: leucopenia, trombocitopenia, anemia con reticulocitopenia, anemia megalobastoide, anorexia, nausea y vómito. Dosis bajas por debajo de 100 mg x m² por día tienen una actividad antiviral y altas dosis tiene efectos antsupresivos.

VI. PATOGENESIS DE HERPES SIMPLE LABIAL RECURRENTE, DESARROLLO DE LAS LESIONES, OCHO HORAS DESPUES DE INSTALADAS E IMPLICACIONES PARA EL TRATAMIENTO ANTIVIRAL.

A pesar de la disponibilidad de agentes selectivos antivirales para el herpes simple (HSV), de diferentes medios para administración de drogas, de un estudio de población de más de 200 pacientes con terapia antiviral exitosa; la recurrencia de herpes simple labial permanece como un objetivo cambiante.

El reconocimiento de la rápida evolución de las lesiones propias, proponen que el tratamiento debería comenzarse a las 24 horas después de instalarse la lesión. Sin embargo untratamiento prolongado con la aplicación tópica de ACICLOVIR al 5%, 24 horas después, no presentaron beneficios clínicos mayores y un efecto antiviral se observó solamente en lesiones de 0 a 8 horas de instaladas. Este resultado sugiere una reevaluación de las lesiones del herpes labial que debería ser útil para determinar el momento preciso para un tratamiento óptimo.

Debido a la extrema variación en la severidad de la lesión de un paciente a otro y la dificultad en el seguimiento de estos pacientes en las etapas tempranas de la enfermedad, estudios anteriores no tienen los pacientes suficientes para discutir estos puntos. Tenemos disponibles los datos completos de 122

pacientes para el presente análisis. Para minimizar las variaciones de un paciente a otro, este reporte usa a cada paciente como su propio control y examina los cambios en la severidad de la lesión que ocurren entre la primera y segunda visita clínica.

Los cambios en la severidad entre las visitas son posteriormente comparadas con grupos que presentaban herpes labial con lesiones de diferente duración. El presente reporte confirma que la lesión viral tiende a incrementar en sujetos no tratados vistos después de 0 a 8 horas de instalada la lesión pero esta tiende a disminuir en aquellas lesiones que tienen de 9 a 24 horas.

Se mostrará en la primera visita las características físicas del herpes labial; área de la lesión, dolor, etc, que siguen un patrón similar. Estos datos proporcionan una explicación parcial en la dificultad encontrada en el tratamiento del herpes labial y proporcionan un tratamiento racional para el paciente, así como futuros intentos para la terapia de esta enfermedad.

A. MATERIALES Y METODOS

1. POBLACION DE PACIENTES

Los pacientes fueron seleccionados entre no tratados y tratados con placebo como sujetos de control para

estudios previos de herpes labial. El estudio A corresponde a la historia natural de la enfermedad. El estudio B se basó en el tratamiento con ADENINA ARABINOSIDO MONOFOSFATO en el cual el placebo fue una crema acuosa. El estudio C fue un tratamiento con ACICLOVIR tópico en el cual los sujetos de control recibieron GLYCOL-POLIETILENO.

Los casos seleccionados para este reporte permiten seguir los siguientes criterios:

- a. Ellos fueron no tratados o tratados con placebo
- b. Ellos fueron vistos en la universidad de UTAH
- c. Ellos tenían una completa evaluación de su primera visita, un día después o en el momento de instalarse la lesión.

Con excepción de los datos necesarios para la comparación; estos pacientes son clasificados en grupos de edad con frecuencia de 8 horas, de acuerdo con la información recibida o derivada de la primera y segunda visita. Se obtuvo autorización de cada sujeto y los procedimientos y naturaleza del estudio han sido ampliamente explicados.

2. MEDIDA DE LAS LESIONES

La severidad de las lesiones fue apreciada determinando

el área de la lesión, dolor o título viral (contenido). Las técnicas para estas mediciones han sido previamente reportadas, y en resumen "El momento en que se instala la lesión fue definido como aquel momento en que el paciente por primera vez nota una pápula o induración. El área de la lesión se determina como el producto de la longitud y anchura de la lesión indurada. El dolor fue clasificado en la siguiente escala: 1, indoloro; 2, leve; 3, moderado; 4, severo.

Muestras par cuantificar el virus en las lesiones fueron obtenidas mediante el frotis de las superficies de las pápulas, con un escalpelo rompiendo la vesícula y absorbiendo el fluido dentro de un aplicador tipificado y limpiando las bases de las úlceras. Estas muestras fueron colocadas en 2 ml de un medio de cultivo y refrigeradas a -70°C , para probar su virulencia mediante la enumeración de PFU. Para cada paciente el área de lesión, dolor y contenido del virus fueron analizados y tenían o aumento, disminución o se mantenía igual entre las dos visitas clínicas. Un cambio significativo fue un aumento o una disminución en el área de la lesión de más o menos un 33% o un cambio en la virulencia de más de 1 solo en la escala de logio.

Un cambio en el dolor fue aumento o disminución de un

grado o más en las lesiones que se definieron anteriormente.

3. ESTADÍSTICAS

Pares de valores para el área de la lesión y para el contenido viral en tratamientos realizados en humanos y animales experimentales, fueron estudiados y analizados por el test de RANGOS-SEÑALADOS de WILCOXON. Pares de proporciones fueron analizados por el test de McNemar. Otras proporciones fueron comparadas por medio de un test CHI-SQUARE. Los cambios en el porcentaje en el área fueron comparados con un procedimiento mediante la suma de rangos de MANN-WHITNEY. Todas las probabilidades y variaciones de por lo menos 0.05 fueron consideradas significantes.

B. RESULTADOS

120 sujetos con tratamiento placebo o no tratados que tenían herpes labial y que habían realizado dos visitas consecutivas fueron divididos en tres grupos sobre la base de la duración de la lesión y el tiempo de la primera visita. Los tres grupos de pacientes contenían personas con lesiones que inicialmente fueron de 0 a 8 horas, de 9 a 16 o de 17 a 24 horas de duración. Los datos sobre el dolor, el área y la virulencia desde la primera y segunda visita, fueron comparadas para determinar, si la

agresividad de la lesión mejoraba o permanecía igual.

Una área lesionada de tipo medio, y el porcentaje de pacientes con moderado o severo dolor son mostrados en la figura 1 del estudio. La inspección de los cambios que ocurren en la lesión, entre las visitas revelan una tendencia para las lesiones de 0 a 8 horas de duración que llegan a ser más severas. Las lesiones de 9 a 16 horas se presentaron estables o con una ligera mejoría, mientras que las lesiones de 17 a 24 horas de duración mejoran notoriamente entre la primera visita y el siguiente día. Para tres de las ocho comparaciones de severidad en lesiones de 17 a 24 horas, la disminución en dicha severidad fue estadísticamente significativa.

Los pacientes que recibían POLIETILENO-GLYCOL como placebo en el estudio C y que tenían lesiones tempranas aparecen mostrando una menor evolución clínica de su enfermedad, en cuanto al área de la lesión y el dolor, entre las visitas que los sujetos correspondientes en el sujeto del estudio A y estudio B.

Las posibilidades de que el tratamiento con polietileno-glycol pueda afectar el curso clínico del herpes labial fue explorado y evaluado su efecto sobre lesiones cutáneas experimentales con virus HSV-1 en cerdos. La proporción de pacientes con aumento, disminución de los valores de

la lesión fue notoriamente influenciada por la duración de la lesión.

C. DISCUSSION

Nuestro conocimiento de la historia natural del herpes simple labial, ha aumentado con el tiempo. El paciente está totalmente inmunocompetente contra el virus HSV, de acuerdo a medidas mediante anticuerpos séricos y selectividad en la respuesta inmune, en células mononucleares en sangre periférica. La mayoría de los episodios comienzan con síntomas prodrómicos locales de dolor e irritación. Sin embargo, síntomas prodrómicos prolongados no son frecuentes considerando la dificultad encontrada en el tratamiento en estado prodrómico o clínico.

Cultivando los tejidos obtenidos por medio de biopsia, haciendo el análisis histológico; la muestra nos presenta efectos citofágicos en células basales de la epidermis. Esta evidencia sugiere que la etapa usual prodrómica en herpes labial; es una manifestación de una infección temprana de la piel aunque rara vez un antecedente de neuralgia puede ocurrir. Cuando el grado de patología cutánea es suficiente para ser notado por el paciente como una induración de la piel o una pápula, la subsecuente evolución de la lesión hacia su máxima severidad ocurre

con gran velocidad. Los datos en el presente reporte muestran que en la mayoría de pacientes vistos en las primeras 24 horas de instaurada la lesión, no presentan aumento en el tamaño de la lesión o fueron más pequeños en la siguiente visita.

Para explicar estos hallazgos se postula que el área de una lesión representa una región de múltiple inoculación correspondiendo a la distribución de múltiples terminaciones nerviosas de neuronas infectadas con virus HSV. El desarrollo de esta lesión ocurre durante la prodromia hasta convertirse en una lesión de dimensiones establecidas. Una pequeña extensión de la lesión se presenta debido al temprano desarrollo de altos niveles de interferón y al rápido ingreso de otros factores de resistencia por parte del huésped. Una base adicional para esta hipótesis llega a ser el estudio histológico durante el estado prodrómico de las lesiones, en las cuales fueron encontrados efectos citofágicos tempranos. Finalmente si el tamaño de las lesiones recurrentes de herpes labial en individuos neuroanatómicos, entonces las características de la lesión deberían cambiar en sitios cutáneos con diferentes patrones de inervación.

Una mayoría de pacientes de este estudio que tenían un total desarrollado de lesiones al mismo tiempo que los patrones iniciales evidenciados por el área, dolor y

contenido viral; no cambiaron o disminuyeron en la siguiente visita. Es posible que el tratamiento antiviral podría beneficiar a estos pacientes en pequeños porcentajes debido a la extensión de la lesión. La etapa prodrómica y el eritema son solamente estados en los cuales la mayor alteración en la severidad de la lesión podría estar expectante en el resultado del tratamiento del del tratamiento. Una de las razones por la dificultad en el tratamiento del herpes simple labial es ahora aparente; el periodo para el tratamiento óptimo y muchos pacientes quienes consultan los médicos ya presentan lesiones maduras. Para incrementar las oportunidades de éxito de la medicación, debe ser administrada prospectivamente y un tratamiento autoiniciado por el paciente con el primer signo en un nuevo episodio.

VII. ESTUDIO CLINICO PROSPECTIVO A LARGO TERMINO DE LA INFECCION POR VIRUS HERPES SIMPLE OROFACIAL EN LEUCEMIA AGUDA

El principal patógeno viral en pacientes inmunosuprimidos con cáncer son los virus herpes como son: Virus herpes simple, citomegalovirus, virus zoster varicelas y virus Eptein-bar.

El virus del herpes simple mucocutáneo, produce infecciones orofaciales en estos pacientes muy a menudo. La infección puede ser severa con considerable morbilidad y puede ser abundante durante el curso de la enfermedad. A pesar de las severas infecciones, la diseminación fatal es frecuente. Así como la propagación de candidiasis; las infecciones por HSV son generalmente descubiertas post-mortem. La incidencia de infecciones orofaciales por virus HSV en pacientes con leucemia aguda ha recibido poca atención; aparte de la gran revisión clínica realizada por DREIZEN y colaboradores. Ellos reportan aparentemente una menor infección orofacial por HSV mucocutáneo es solamente 62 de 1.000 pacientes y solamente 3 presentaron implicación intraoral de la mucosa. En un estudio de las instituciones que prestan ayuda a pacientes con leucemia aguda, STHEPARD encontró que 13 de 23 instituciones no reportan infección oral por HSV. Esto no es claro por que estas instituciones no consideran importantes dichas infecciones y no la consideran como complicación o simplemente ignoran su

presencia.

La muy común variabilidad en la presentación clínica de estas lesiones puede haber tenido una influencia significativa sobre el reporte de las incidencias. Los objetivos de esta investigación fueron:

1. Examinar la incidencia
2. Conducta clínica con o sin tratamiento
3. Significancia sistémica del virus HSV induciendo infecciones orofaciales en 50 pacientes adultos, manejados con leucemias durante 70 admisiones separadas, en un periodo de 42 meses y como será examinada la conducta que se siguió en el tratamiento profiláctico de estos pacientes con ACICLOVIR contra el virus HSV.

A. MATERIALES Y METODOS

Todos los pacientes fueron examinados entre las 24 y 72 horas siguientes a su admisión en la unidad de hematología-oncología y subsecuentemente sobre una base diaria a través de su hospitalización para el manejo de leucemia aguda. La quimioterapia convencional fue usada en 57 admitidos y el trasplante de médula ósea en 13 admitidos. De los 44 pacientes que recibían quimioterapia convencional, 35 tenían leucemia mieloide aguda y 9 tenían leucemia linfoblástica aguda. 7 pacientes más tarde requirieron trasplante de médula

ósea y otros 6 completaron el estudio después de su trasplante.

En todos los casos el diagnóstico de las lesiones mucocutáneas, inducido por el virus HSV, fue establecido y confirmado mediante observación clínica, citología exfoliativa o su respuesta a la terapia sistémica antiviral con Aciclovir (Zovirax). El aciclovir fue administrado a intervalos de 8 horas mediante infusión intravenosa lenta sobre 60 minutos a niveles de 5 mg/kg de peso corporal. Este régimen fue mantenido por periodos entre 5 días a 11 días. La decisión para cesar o continuar el curso al final de los cinco días dependería del progreso en la resolución de la lesiones. Como una guía, el tratamiento fue detenido a los cinco días en el caso de lesiones periorales que aparecieron estables, o cuando era aparente la formación de escaras o costras. El tratamiento fue detenido en aquellas lesiones mucosas donde la reepitelización estaba cercana o se había logrado completamente la mayoría de casos tratados fue manejado en cinco días, mientras que el resto fue manejado de 8 a 11 días.

B. RESULTADOS

Las infecciones orofaciales por el virus mucocutáneo fueron detectadas en 28 de 70 pacientes (40%) admitidos.

Solo en 6 ocasiones las lesiones estaban presentes cuando el paciente fue examinado por primera vez en el hospital. Episodios recurrentes 6 en total ocurrieron en 3 pacientes después del trasplante de médula ósea, los cuales hicieron una combinación de 34 infecciones por HSV separadas.

La mucosa oral fue implicada en 22 casos. Ambas mucosas queratinizada y no queratinizada fueron afectadas y las lesiones presentaron una variada gama de manifestaciones clínicas. De los 28 episodios ocurridos después de la admisión en el hospital, 18 desarrollaron otros niveles de neutrofilos, mayores de 100/m³.

De los 34 episodios de infección por HSV encontrados, 17 fueron manejados con aciclovir; los resultados o resultantes 17 fueron activamente manejados debido a la disponibilidad de la droga durante las primeras etapas del estudio. 14 casos no tratados demostraron la temprana resolución entre los dos días anteriores y los 7 días siguientes a las primeras indicaciones mostraban un sostenido aumento de los neutrofilos de sangre periférica. Uno de los tres casos restantes fue resuelto 14 días antes de que algún signo de neutrofilos fuera registrado, mientras que los otros dos comenzaron su resolución, de 2 a 6 semanas siguientes a la evidencia de recuperación. La mejoría clínica fue aparente en

todos los 17 casos tratados con ASICLOVIR dentro de las 24 horas a 48 siguientes a la iniciación de la terapia. La recurrencia de infección después de cesar la terapia ocurrió en 3 pacientes con trasplante de médula ósea.

La evidencia que soporta la infección sistémica por HSV fue suministrada de dos maneras y encontrada en 3 pacientes con lesiones orofaciales en 4 ocasiones:

1. La evidencia fue determinada por la pronta resolución de ambos estados fiebre y lesiones inducidas por HSV correlacionadas a la administración de aciclovir, sin presentar algún otro cambio clínico, particularmente un incremento en el recuento de neutrófilos y recuperación de la médula ósea
2. La segunda evidencia de la diseminación de la infección por HSV, fue determinada en 11 pacientes post-mortem tratados en los estudios, esta evidencia fue encontrada en pacientes, incluyendo uno de los anteriormente nombrados. En ambos de estos casos tardíos, Habían múltiples factores capaces de contribuir a la muerte, incluyendo infecciones por Aspercillus y ctomegalovirus, así como también severos rechazos a los trasplantes realizados.

C. DISCUSION

En comparación con el estudio de DREIZEN y colaboradores los cuales la incidencia de infección orofacial por HSV mucocutáneo fue de 6.2%, el presente estudio revela una incidencia del 40%, además, la implicación de la mucosa oral con o sin comprometido de la piel parioral en los 22 de los 34 episodios de este estudio que corresponden a un 65% comparados con solamente 3 de los 62 que es un 5% en el estudio anterior. La razón por estas diferencias no está clara y puede ser más de una. Fue posible en este estudio examinar la relación entre los neutrófilos en sangre periférica y los patrones propios naturales de defensa en infecciones por HSV. Como se puede deducir esas infecciones tenían una tendencia a desarrollarse durante periodos de severa neutropenia y a ser resuelta durante la conjunción de un aumento de los niveles de neutrófilos y recuperación de la médula ósea.

Estas observaciones están de acuerdo con las de Selbyn y colaboradores, que la infección por HSV en pacientes inmunosuprimidos puede exhibir cursos variables y puede estar autolimitada a pesar de presentar profunda inmunosupresión. Los receptores de médula ósea se consideran como un grupo de gran riesgo para desarrollar infecciones orofaciales por virus HSV más que los pacientes con leucemia mieloide aguda y linfoblástica aguda quienes recibieron quimioterapia convencional.

En general, no solo se presentó alta incidencia de infecciones sino también se presentó una marcada tendencia a la recurrencia en los de trasplante de médula ósea, a pesar de una terapia sistémica antiviral efectiva inicialmente. Aunque se presentaron recaídas, esta tendencia fue consistente con otros estudios en los cuales la recaída fue presentada después de suspender la administración parenteral u oral o tópica de aciclovir en otros pacientes inmunosuprimidos. La impresión clínica en el presente estudio nos indica una actividad viral renovada más que un desarrollo de resistencia viral al aciclovir y/o su virulencia. En este estudio habían fuertes evidencias que establecen la proposición de infecciones diseminadas por el virus HSV originadas en cavidad oral en 3 pacientes. Aunque extensas infecciones por HSV fueron detectadas post-mortem en dos casos, estas no fueron la causa principal de su muerte; entonces la respuesta a la pregunta de que si la diseminación fatal de infecciones orofaciales es por HSV, puede ocurrir en pacientes leucémicos agudos, no está clarificada en esta investigación.

La significancia de la infección por HSV en estos pacientes, se presenta como un apoyo en su capacidad para causar morbilidad en algunos. AMBINDER y colaboradores propusieron en el caso de pacientes severamente inmunosuprimidos, en pacientes con leucemia aguda y otros

con trasplante de médula ósea; que la rutina de profilaxis con aciclovir intravenoso en contra de infecciones producidas por HSV, fue garantizada. La decisión para iniciar y luego continuar el aciclovir profiláctico debería, sin embargo, ser influenciada por factores tales como: incidencia de infecciones por HSV en pacientes inmunosuprimidos; segundo, grado de morbilidad y quizás una sospecha de mortalidad asociada con estas infecciones; tercero, consecuencias conocidas de la elección para monitorear estrechamente y rápidamente iniciar la terapia con aciclovir en los primeros signos de la infección; cuarto, emergencia de evidencias que sugieren el desarrollo de resistencia viral a la droga.

En conclusión, para pacientes que estén recibiendo quimioterapia convencional para leucemia aguda, el aciclovir profiláctico es probablemente innecesario. Sin embargo, una estrecha vigilancia de estos pacientes y la temprana detección y manejo en el desarrollo de estas lesiones son esenciales. Los receptores de médula ósea tuvieron una o más infecciones por HSV como se presentaron en 6 de los 13 pacientes admitidos. Para este grupo que presenta un mayor grado de inmunosupresión y mayor susceptibilidad de infección por HSV; podría pensarse en una mayor profilaxis con aciclovir. La duración de la profilaxis es difícil de determinar pero empíricamente la profilaxis puede suspenderse cuando se

obtiene un recuento granulocítico en sangre perisférica.

Si la decisión está tomada y no se va a utilizar el aciclovir profiláctico en este grupo se requiere una vigilancia extrema preferiblemente diaria.

VIII. EFECTOS COMBINADOS DEL VIRUS DEL HERPES SIMPLE Y EL TABACO SOBRE LOS CAMBIOS HISTOPATOLOGICOS EN LABIOS DE MICOS

En el presente estudio hemos examinado los efectos combinados de la inoculación del virus HSV-1 y el tabaco sobre los cambios histopatológicos de la mucosa labial y boca, 2 meses expuestas al tabaco o a la inoculación del HSV-1, no indujeron la displasia en el epitelio de la mucosa labial, mientras que la inoculación del HSV-1 combinado con aspiraciones o fumar producía displasia epitelial y otros cambios histomórficos; que el hiperqueratosis, aumento en la capa granulosa, acantois y aumento del infiltrado inflamatorio en muchos animales.

Estos resultados indican que el HSV-1 y el tabaco podrían actuar sinérgicamente en el desarrollo de lesiones orales precancerosas y cancer oral. Fumadores empedernido de cigarrillos, tabaco, pipas y el uso de aspiradores están asociados con el desarrollo de cáncer oral en humanos. La rata de mortalidad por cáncer en cavidad oral, faringe, laringe y esófago es significativamente más alta en fumadores de cigarrillo que en los no fumadores. CHRISTEN, ha revisado la literatura media dental en norteamérica y reportó que 646 casos documentados de cáncer oral, laríngeo y faríngeo están directamente relacionado con aspiraciones.

La ocurrencia de carcinoma verrugoso sobre la mucosa bucal, reborde alveolar y encía han sido reportados en muchos mas viejos; que mastican tabaco o usan aspiradores. Sin embargo, estudios no animales han demostrado cambios noeplásicos en la mucosa oral, después de repetidas aplicaciones de productos de combustión del tabaco o aspiraciones. El virus del herpes simple ha aumentado su implicación en diferentes formas de cáncer en años recientes. El HSV-2 específicamente tiene títulos de anticuerpos en el suero que están más elevados en pacientes con cáncer uterino.

El HSV-1 está ligado principalmente a cáncer oral. Este ha sido encontrado en pacientes con cáncer oral que tienen un alto título de anticuerpos HSV-1 mayor que en pacientes normales. En el presente estudio se han examinado los efectos combinados de las aspiraciones o productos condensados del alquitrán y la inoculación del virus HSV-1, sobre boca y mucosa labial. El propósito de este estudio es comparar los cambios patológicos en los labios, boca, después de la exposición al HSV-1 en combinación con aspiraciones o productos condensados del alquitrán; en término de 2 meses o simplemente fumar y aspirar.

A. MATERIALES Y METODOS

1. VIRUS



Corresponde al HSV-1; originalmente obtenido en los cultivos tipo americano Rockville. El virus fue propagado en celular pero en capas únicas para ser cultivadas en títulos de 1.0×10^7 unidades de placas por ml.

2. ANIMALES

Fueron seleccionados 160 micos macho, de 5 semanas de edad. Obtenidos en los laboratorios fueron mantenidos una semana como mínimo en el vivero.

3. INOCULACION DEL VIRUS

Se indujo la anestecia con pentobarbital intraperitoneal. Todos los animales fueron inyectados intradérmicamente con solución salina al 10% en el labio superior. 4 horas después la solución viral fue aplicada sobre la región edematosa debido a la inyección salina sobre los labios en 80 animales después de la escarificación con aguja. En los otros 80 animales salino-inyectado; se utiliza un medio esencia de Eagle y fue aplicada sobre los labios después de la escarificación con aguja. Cultivos virales fueron tomados para todos los virus HSV-1 falso-inoculado en los labios, con un total de 7 muestras post-inoculación y cultivados inmediatamente

dentro de células pero en capas únicas.

4. HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS

Al final del experimento todos los animales fueron muertos para remover los labios superiores. Los labios fueron seccionados sagitalmente en la línea media, fijados en formalina al 10% y embebidos en parafina, los tejidos fueron teñidos con Hematosilina-eosina, los cambios histológicos fueron graduados para la capa queratinizada, células granulosas, para acantosis, para infiltrada inflamatorio en lámina propia y para la atipia epitelial como se describe.

B. RESULTADOS

1. HALLAZGOS MACROSCOPICOS Y VIROLOGICOS

El desarrollo de las lesiones en el labio por HSV-1 fue similar a la reportada anteriormente. Sobre el 3 día post-inacuación el área de inoculación llega a ser edematosa; el edema aparece en el 4º día. Sobre el 5º día aparecen pequeñas vecículas y la ulceración fue aparente al 7º día en todos los animales viro-inoculados. La resolución de la lesión, comienza y se presenta completamente al día 14. Todos los

cultivos de los 80 HSV-1 inoculados fueron positivos para dicho virus sobre el 7º día. En los animales falso-inoculados los cultivos para este virus fueron negativos. La aplicación tópica de extractos para aspiraciones y condensado de alquitrán para fumar en acetona, lentamente reduce la severidad de las enfermedades causadas en el Hsv en boca labios, como se compara con el grupo tratado con agua doblemente destilada, cuando los labios fueron examinados cuidadosamente al final de los tratamientos tópicos, lesiones muy gruesas fueron observadas.

2. CAMBIOS HISTOPATOLOGICOS

En los falsos inoculados el extracto para aspirar y el alquitrán condensado en acetona, lentamente incrementó la queratización, la acantois y el infiltrado inflamatorio de 5% a 15%. Cuando los labios fueron expuestos al virus HSV-1 positivo, extracto y alquitrán en acetona positivo la incidencia del grado de queratinización, el aumento de la capa granulosa, la acantosis, el infiltrado inflamatorio, y la atipia epitelial, incrementaron notablemente en comparación con los grupos del grupo del virus HSV-1 doblemente destilado en agua destilada o a los grupos de acetona.

De moderada a severa atipia epitelial fue vista en un 20% de los labios expuestos a los extractos y virus HSV-1, mientras que 40% de los labios expuestos al alquitrán condensado y HSV-1 mostraron moderada o severa atipia epitelial en sus labios.

C. DISCUSION

El tratamiento del virus HSV con luz ultravioleta o con químicos fotoreactivos produce una alteración de la virulencia y un incremento concomitante en la actividad oncogénica del virus. Sin embargo SPEELMAN y asociados han reportado la inactivación del virus mediante el 4-Nitroquinoline, 1-óxido (NQO) y sus mezclas las cuales son químicos carcinogénicos.

Nitrosaminas, componentes carcinógenos del tabaco deshumano son conocidos como inhibidores de la replicación del virus HSV-1 in vitro. Esta inactivación puede ser prerequisite para la generación de una partícula viral con capacidad oncogénica mejorada. Sobre la base de nuestros datos experimentales, se postula que el HSV-1 puede ser inactivado parcialmente por varios químicos incluyendo carcinógenos en alquitrán condensado para fumadores y nitrosamida para aspiradores y la capacidad oncogénica del HSV-1 puede ser altamente incrementada. El incremento de la oncogenicidad del

HSV-1 puede resultar en cambios histopatológicos del tipo tumoral en labios. Recientemente muchos estudios han indicado el efecto sinérgico del HSV y los carcinógenos químicos en la transformación celular. La hidrazina, dimetilhidrazina simétrica se han reportado para mejorar la transformación in vitro e in vivo causada por el HSV.

Más recientemente Johnson reportó que 5 químicos carcinógenos como son: N-metil-N-nitroguanidina, quinacrina, N-Nitrosometilurea, urétano y benceno y 4 Químicos procarcinógenos: N-nitrosodimetilamina, 3 metilcholantren, benzopireno y P-dimetilaminoazobenceno; inducen transformación morfológica de la mucosa en 313 células con HSV-2. Estos datos también sugieren el sinergismo entre el HSV-1 y los extractos alquitrán en cambios histopatológicos en labios. Aunque la combinación de HSV-1 y tabaco no produjo carcinoma de células escamosas en labios.

IX. SENSIBILIDAD DE LOS TEJIDOS ORALES AL VIRUS DEL HERPES SIMPLE IN VITRO.

Células epiteliales y fibroplastos del área del surco gingival en humanos, fueron cultivadas in vitro. Su sensibilidad al HSV fue estudiada. Los fibroblastos fueron sensitivos en infecciones por HSV y soportaron su multiplicación viral como es evidenciado por inovulación nuclear y efectos citopatogénicos.

Las células epiteliales las cuales estaban libres de antígenos HSV fueron infectadas por HSV como se demostró por más inmuno fluorsencia y daños sobre las células en etapas tardías. Las células epiteliales que fueron encontradas como huésped antígeno de HSV fueron removidas de los pacientes antes de la infección in vitro mantenidos esos antígenos a través del periodo de la cultivación in vitro. La sensibilidad de ambos tanto las células epiteliales como fibroblastos del área del surco gingival a la infección por HSV in vitro es significativa para el entendimiento del papel de esos tejidos como un sitio primario de infección y es una reserva posible para virus latente en recurrencia.

Antígenos del virus herpes simple HSV-1 fueron reportados como presentes en el epitelio sulcular de pacientes con encía saludable. Clínicamente 61% de estos pacientes presentaron evidencia más a la presencia de antígenos HSV mediante el

método indirecto de inmunofluoresencia. El tipo de anticuerpo HSV encontrado relacionado con los estados herpéticos de los pacientes viene siendo la IgA siguiendo una infección recurrente.

Sobre la base de los hallazgos parece ser que el epitelio sulcular podría actuar como reservorio adicional a los tejidos neurales para el virus HSV. Todavía no hay datos que indiquen la sensibilidad de los diferentes tejidos orales a la infección por HSV. También la patogénesis del virus ha sido estudiada frecuentemente en modelos animales, parece ser entonces más deseable recolectar estos datos al respecto a partir de especímenes humanos. Para aclarar los tejidos orales durante la latencia y reactivación del virus así como también de los tejidos orales como un centro primario para la infección, la sensibilidad de los tejidos orales y su factibilidad para la multiplicación in vitro fue estudiada.

A. MATERIALES Y METODOS

Los tejidos gingivales incluyendo el epitelio de unión y de lámina propia fueron estudiadas por pacientes que habían recibido tratamiento quirúrgico gingival. Un problema mayor fue eliminar los contaminantes especialmente acromis que estaban presentes en la cavidad oral humana. Los tejidos fueron entonces recogidos en una solución salina de fosfato Buffer P.H.

7.2 Más Streptomycin 200mg por ml, penicilina 200u/ml y fungisol 24 ml.

1. PREPARACION PARA CULTIVO DE CELULAS

La suspensión celular fue preparada usando dos técnicas:

- a. Tratamiento mecánico: raspando de los tejidos usando un escalpelo. Las células obtenidas de las primeras capas fueron células del epitelio de unión del surco gingival. Las capas más profundas consistían de fibroblastos del área de la lámina propia.
- b. Coloración y raspaje del tejido: el tejido fue cortado dentro de pequeñas piezas y agitando utilizando para ello un agitador magnético en una solución de tripsina a 37°C por 5'. Este procedimiento fue repetido hasta que la digestión del tejido fue completada. Las células que fueron obtenidas por los dos métodos fueron recolectados en PVS y almacenados en hielo. Las células fueron centrifugadas por 5' a 1.200rpm en una centrífuga Sorvall-RC-3. El conglomerado celular fue lavado 3 veces en PVS y resuspendido en el medio de 5×10^5 . La viabilidad celular fue determinada de acuerdo al test de tripsina azul para la caracterización. Las células fueron teñidas por Giemsa después de la

fijación de metanol. La detección del antígeno HSV fue logrado utilizando la técnica de anticuerpo directa e indirecta fluorescente después de la fijación con acetona.

c. Tinción directa: el suero anti HSV fluorescente fue diluido en 1x20 en PVS que contenía rodanina de acuerdo a una preliminar tinturación. Las placas de células fueron incubadas con el suero HSV por 30' a 37°C en una cámara húmeda. Las muestras fueron lavadas por 10' con PVS y aire seco. Después de secadas fueron montadas con glicerol buffer y examinadas por fluorescente.

d. Tinción indirecta: el suero anti HSV fue preparado en conejos, los cuales fueron inmunizados con un gradiente purificado del virus aislado de infecciones herpéticas humanas y cultivado en el laboratorio en células VSC-1; un segundo suero conjugado de cuerpos fluorescentes de cabra y conejo fueron usados. Las muestras fueron cubiertas con suero anti HSV en dilución 1/40 colocadas en una cámara húmeda por 30' a 37°C. Las muestras fueron lavadas con suero conjugado fluorescente de cabra y chivo en dilución 1/20.

Las muestras fueron de nuevo incubadas por 30' y el

proceso de lavado repetido. Después del secado fueron montados en glicol buffer y examinados por fluorescente.

2. CULTIVO DE CELULAS

Los fibroblastos del área de la lámina propia obtenida a través del raspado mecánico o la tripsinización fueron cultivadas en un medio m199 más 20% de suero fetal FCS en 5 ml e incubado a 37°C. En una atmósfera húmeda que contenía 5% de CO₂. Tan pronto como las capas únicas fueron formadas, ellas fueron formadas e infectadas 1x10E3 PFU HSV/plate después de una hora de absorción en un medio 199 por 5% de suero fetal de ternero fue adicionado sobre el volumen de 3 ml. Un subsecuente efecto citofágico fue llevado a cabo. Las células epiteliales obtenidas principalmente por el método mecánico del epitelio de unión no presentaron adhesión a pesar de muchos esfuerzos.

Refuerzos para cultivar las células epiteliales en un medio selectivo con un reactivo, no fueron exitosas entonces las células fueron desarrolladas en suspensiones. Después de que la absorción fue llevada a cabo en pequeños volúmenes por una hora el medio 199 fue suplementado con 5% de suero fetal que fue adicionado hasta 2 ml. Las células epiteliales fueron

analizadas por tinción inmunofluorescente para la determinación de presencia de antg. HSV antes y después de la infección y en la cultivación in vitro a través de un experimento de 16 días.

B. RESULTADOS

Siete muestras de tejidos de pacientes fueron analizados para determinar la presencia de antígeno HSV. Mediante la tinción inmunofluorescente de las siete muestras, cuatro preparaciones fueron positivas para antígeno HSV (57.1%) mientras 3.42% fueron negativos antes de la infección con este virus. Todas las muestras positivas o negativas así como también los cultivos de fibroblastos fueron infectados con virus HSV. El experimento contenía células de control no infectadas. La infección siguiente en las células epiteliales con el virus, el desarrollo de las células así como la presencia de antígeno HSV fueron estudiadas, las células que no presentaban antígeno podrían ser infectadas con el virus debido a que ellas mostraron antígeno HSV en su citoplasma, 48 después de la infección y también a un efecto citofágico que fue evidente dentro de los 7 días siguientes a la infección.

Las células epiteliales que fueron positivas para

antígeno HSV antes de la infección no respondieron a la infección del virus como efecto citofágico, ellos continuaron su desarrollo normalmente, pero mantuvieron antígenos virales como se demostró con la tinción positiva durante los 16 días de la cultivación in vitro. Los fibroblastos derivados de la lámina propia de 4 exposiciones independientes fueron examinados para la respuesta por HSV mediante la aparición C.P.E.. Los primeros daños microscópicos en los fibroblastos fueron notados 48 horas después de la infección. Las células llegaron a ser redondeadas y perdieron su forma típica alargada.

Después de tres días, cuerpos de inclusión intranuclear fueron detectados y cinco días después las capas únicas fueron completamente destruidas. Nuestros hallazgos demuestran la sensibilidad epitelial de fibroblastos derivados de tejido gingival humano a la infección con HSV.

C. DISCUSSION

Siguiendo la infección primaria por HSV tanto clínica como subclínicamente la latencia es establecida en un alto porcentaje de la población.

Las recurrencias ocurren debido a muchas razones, tales

como stress, fiebre y cambios fisiológicos que son seguidos por reactivación viral. Vesículas herpéticas aparecen sobre la membrana mucosa frecuentemente en la cavidad oral alrededor de los labios. La mayor frecuencia de vesículas orales herpéticas coinciden con nuestra hipótesis de que el virus puede ser hospedado también en tejido extraneural (oral y gingival), entre los episodios en cerca de 60% de donantes saludables y antígenos HSV fueron encontrados mediante la tinsión unmunofluorescente en el tejido gingival del surco esto sugiere que el ambiente crevicular sirve como un locus para el virus entre la recurrencia; y esto fue corroborado por la presencia de anticuerpos HSV en el fluido gingival los cuales son independientes de los anticuerpos séricos y este tipo fue dependiente del estado herpético clínico de los pacientes. La sensibilidad demostrada de los tejidos del surco gingival al HSV destaca que este puede servir como un sitio primario para la multiplicación viral donde el virus permanece oculto en las células epiteliales y sirve como un reservorio para HSV.

Otros autores han sugerido un reservorio extraneural aunque en modelos animales. La presencia de HSV en epitelio sulcular de un paciente sintomático puede explicar también la recurrencia de HSV después del tratamiento dental rutinario que está conectado con

pacientes stresados y con daño del epitelio sulcular durante limpieza, curetaje o preparación dental. Hay reportes sobre transmisión de HSV a los dedos del profesional durante el tratamiento y la presencia de HSV-1 en la saliva de 2.5% de pacientes afectados.

X. CONCLUSIONES

- A. El herpes tipo 1 y tipo 2 es causado por un virus el cual adquiere una composición similar a una célula normal diferenciándose en que posee un DNA viral; pudiéndose multiplicar de igual manera que una célula normal.
- B. El herpesvirus puede producir diferentes entidades clínicas y las infecciones pueden ser primarias o recurrentes.
- C. Entre los herpesvirus tipo 1 encontramos: gingivoestomatitis herpética, eccema herpética, queratoconjuntivitis, meningoencefalitis, herpes labial.
- D. Para las manifestaciones clínicas del herpesvirus tipo 2 tenemos: herpes genital y herpes neonatal.
- E. Para hacer un diagnóstico nos basamos en pruebas de laboratorio como son un aislamiento del virus y una serología.
- F. El periodo de mayor susceptibilidad a la infección herpética primaria está comprendido entre los 6 meses y los 2 años.
- G. Después de que se ha sufrido de una infección primaria, habitualmente el virus es transportado en forma latente, y

puede haber una recurrencia.

- H. El herpes virus tipo 1 es el que está más constantemente presente en el humano, que cualquier otro virus.
- I. Los anticuerpos se desarrollan pero el virus no es eliminado del cuerpo, se establece el estado del portador, que dura toda la vida, y es interrumpido por una serie de ataques transitorios de herpes.
- J. Actualmente se están usando antibióticos tópicos para el tratamiento del herpes simple labial, pero no han dado resultado específico. Se han hecho muchos experimentos para descubrir una vacuna efectiva contra el herpes, pero hasta ahora no se ha llegado a ninguna conclusión satisfactoria.
- K. Las oportunidades de éxito de tratamiento está relacionada con el tiempo de aparición de la lesión en la zona oral.
- L. El tratamiento del virus VHS con luz ultra violenta o con químicos fotoreactivos produce una activación de la virulencia y un incremento concomitante en la actividad oncogénica del virus.
- LL. Las recurrencias ocurren debido al stress, fiebre y cambios fisiológicos, causando reactivación del virus.

M. Puede haber una transmisión del virus ha los dedos del profesional-médico debido a la presencia del HSV-1 en la saliva de pacientes afectados más o menos en un 2.5 %.

Cuadro 1. Los hipervirus del hombre

Tipo	Edad de comienzo común (años)	Manifestaciones clínicas usuales
H. hominis tipo 1 tipo 2	0-20	Herpes labial Herpes genital Herpes neonatal
Citomegalovirus	0-20	SNC congénito Mononucleosis infecciosa (negativa para heterófilo)
Varicela-zoster (V-Z)	0-10	Varicela y herpes zoster
Epstein-Barr (EB)	0-10	Mononucleosis infecciosa (positiva para heterófilo)

Cudro 2. Interacciones virus-célula huésped

Respuesta de la célula huésped	Organo blanco	Ejemplo
Citólisis		
Local	Piel	Verrugas
	Vías respiratorias	Rinovirus
	Tubo digestivo	Enterovirus
	Vías genitourinarias	Enterovirus
General	Multisistémico	Poliomielitis Viruela
Estado estable		
Local	Piel	Herpes simple
	Mucosa	Varicela-zoster
General	Multisistémico	Rubéola, sarampión Varicela
Integración	Se observa en animales de laboratorio y en el hombre.	Virus de DNA, papovavirus (adenovirus, SV 40) Herpesvirus

Cuadro 3.Guidelines for Chemotherapy Base on Clinical Considerations

Enfermedad oral infección o problema clínico en odontología	Antibiótico y quimioterapia recomendada para problemas clínicos	Droga usada en adultos y su administración
Herpes simplex	neomycin plus hydrocortisone creams (topically) or	neomycin (23.5 gr per gram and 2.5 mg of hydrocortisone per topical application.
	tetracycline con nystatin en un enjuague or	tetracycline (250 mg) plus nystatin (250.000 IU) dissolved in an aqueous solution and used as mouth rinse three times daily.
	quinine bisulpha- te (%) in Orabase ointment	apply four times daily to oral lesions of herpes simples
Gingivoestomatitis herpetica primaria en niños (herpes virus simple)	antibiotics: phenoximethyl- penicillium or	oral dosage of 125-250 mg every 6 hours for 5 to 6 days
	tetracycline or	oral dosage of 250 mg every 6 hours for 5 to 7 days
	erythromycin or	oral dosage of 250 mg every 6 hours for 5 to 7 days
	corticosteroides no deben ser usados en esta enfermedad poque causa recurrencia de herpes virus simple primario	oral solution of idoxuridine should be investigate clini- cally. Oral solutions of 5% idoxuridine in 100% dimethyl sulphoxide should also be investigated.

Cuadro 3.Guidelines for Chemotherapy Based on clinical Considerations

Continuación

Enfermedad oral infección o problema clínico en odontología	Antibiótico y quimioterapia recomendada para problemas clínicos	Droga usada en adultos y su administración
Herpes labialis (recurrent). Herpes simplex Virus	idoxuridine (cor ticosteroids are contraindicated in this disease)	oral solution of idoxuridi- ne should be investigated by clinival trials. Oral solutions of 5% idoxuridine and 100% dimethyl sulphoxi- de should also be investiga- ted
Herpes zoster en segunda y tercera división del nervio trigemino	idoxuridine mouthrinse or tetracyclina con hidrocortisona sistemica para super infecciones en tejidos orales	oral preparations are cu- rrently not available; howe ver, oral aqueous solution or 5% sulphoxide should be investigated oral dose of 250 mg of te- tracycline every 6 hours for 5 days plus 4 mg of hidrocortisone per kilo gram of body weight

Gráfico 1. Relación huésped-parasito del virus Herpes simple

