

## Artículos Originales Cortos

### Uso del interferón $\alpha$ en el herpes zoster

A. DÍAZ DE LA ROCHA<sup>1</sup>, B. SAGARÓ<sup>1</sup>, E. SELMAN-HOUSSEIN<sup>2</sup>, V. RAMÍREZ<sup>2</sup>, MA. A. RODRÍGUEZ<sup>1</sup>  
Y M. CORTINA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio Dermatología, Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras

<sup>2</sup> Centro de Investigaciones Biológicas, Apartado 6996, La Habana, Cuba.

*Recibido en abril de 1987*

#### RESUMEN

Por su conocido efecto antiviral, se ha utilizado el interferón leucocitario humano en el tratamiento del herpes zoster.

Se seleccionaron dos grupos: A y B.

Grupo A: Formado por 10 pacientes que padecían de herpes zoster, en los cuales se utilizó el interferón como medicamento único.

Grupo B: Compuesto por 10 pacientes con la misma enfermedad, que sirvieron como grupo control.

Todos los enfermos fueron tratados durante 15 días. En el grupo A, la dosis total de interferón empleada por vía sistémica fue de 40 millones de UI en cada enfermo; la crema utilizada contiene aproximadamente 20 000 UI/g, en un vehículo hidrófilo. El grupo B recibió tratamiento de vitaminoterapia y crema de Viru-Merz.

Se han obtenido resultados significativos consistentes en:

- Desaparición del dolor en los 10 enfermos tratados con interferón.
- Desaparición de las lesiones a los cuatro días de comenzar el tratamiento.
- Involución de las lesiones a los tres días.

Se concluye que el uso del interferón constituye una modalidad terapéutica eficaz en una patología tan dolorosa como el herpes zoster.

#### SUMMARY

Due to its antiviral effect, human interferon has been used in the treatment of herpes zoster.

Two groups of patients were selected:

Group A: 10 patients with herpes zoster who were treated only with interferon.

Group B: 10 patients who were carriers of the same disease and constituted the control group.

Treatment was given to all patients during 15 days. In group A, the total dose of interferon was 40 million I.U. systemically applied and in form of a cream containing 20 000 I.U./gr. in hydrophile base. Group B patients underwent treatment based on vitamine therapy and Viru-Merz cream.

The following significant results were obtained:

- Pain dissappeared in patient treated with interferon (10).
- Lesions dissappeared after the fourth day of treatment.
- Involution of lesions after the third day of treatment.

Conclusion: The use of interferon a new therapeutic treatment very efficient in a painful pathology as herpes zoster.

## INTRODUCCION

El herpes zoster es una enfermedad localizada, con mayor frecuencia, en adultos de edad avanzada, y de baja incidencia (5 %) en menores de 15 años, en quienes evoluciona favorablemente si no existen defectos inmunológicos (Rogers y Tindall, 1972).

Se caracteriza por la aparición de lesiones vesiculosas, agrupadas sobre una base eritematosa dispuesta a lo largo de un nervio sensitivo. Se acompaña de dolor radicular unilateral (Fitzpatrick, 1979).

El herpes zoster y la varicela son entidades clínicas diferentes, producidas por el mismo virus (Bruusgard, 1932); el herpes virus de la varicela (*varicela-zoster virus*), miembro de la familia de los herpes virus, que incluye el virus del herpes simple, el herpes virus hominis, el citomegalovirus y el virus de Epstein-Barr. La diferencia entre las dos enfermedades se debe a características del hospedero y sus modos de transmisión, y no por ser producidas por diferentes agentes. Weller y colaboradores, demostraron que los virus recuperados de pacientes con varicela y herpes zoster eran idénticos en sus atributos físicos, biológicos e inmunológicos (Weller, 1958 a y b).

El virus del herpes simple y el virus de la varicela-zoster son indistinguibles por la microscopía electrónica (Bastian, 1974).

En la microscopía electrónica de pacientes con varicela, se encuentran las partículas virales en el endotelio capilar, y en los enfermos de herpes zoster, en los axones de los nervios dérmicos en algunos casos (Hasegawa, 1971), pero no así en otros pacientes (Orfanos, 1975).

La capacidad de los interferones para interferir la replicación viral se ha demostrado desde el mismo momento de su descubrimiento por Isaacs y Lindenmann (Isaacs y Lindenmann, 1957). La aplicación del interferón en distintos tipos de infecciones virales con resultados beneficiosos ha sido reportada en enfermedades del tracto respiratorio superior (Soloviev, 1969; Merigan *et al.*, 1953); en enfermedades del virus de la hepatitis B (Greenberg, 1976; González *et al.*, Ramírez *et al.*, 1984); en enfermos por citomegalovirus (Dunnick *et al.*, 1970); en papilomatosis laríngea (Haglund, 1981; Limonta, 1983); en enfermedades virales de la piel (Ikic *et al.*, 1975; Pazin *et al.*, 1982; Scoot *et al.*, 1979; Vesterinen, 1984; Schonfeld, 1985) y en el dengue hemorrágico (Limonta *et al.*, 1984).

## MATERIALES Y METODOS

### Interferón

Interferón leucocitario humano semipurificado, producido en el Centro de Investigaciones Biológicas de La Habana, siguiendo el método de Cantell (Cantell y Hirvonen, 1980; Cantell *et al.*, 1981a; Cantell *et al.*, 1981b) con una actividad específica de  $2 \times 10^6$  UI/ml suministrado por vía intramuscular y una crema que contiene 20 000 UI/g en un vehículo hidrófilo.

### Pacientes

Se seleccionaron dos grupos (según tabla aleatoria) de pacientes de ambos sexos, portadores de herpes zoster. Un primer grupo formado por 10 enfermos en los cuales se utilizó el interferón como medicamento único, y un segundo grupo compuesto por 10 pacientes que nos sirvió como grupo control en el cual se suministró vitaminoterapia.

### Esquema de tratamiento

#### SISTEMICO

- Interferón - 2 bbo IM diarios durante una semana.
- 2 bbo IM en días alternos durante una semana.
- Dosis total - 40 millones de UI de interferón.

**LOCAL**

Aplicación tópica de una crema cada seis horas.

**Procedimientos estadísticos**

Para evaluar el efecto del tratamiento, se determinó en cada paciente el tiempo en días de desaparición del dolor y de las lesiones.

Se compararon ambos grupos para cada variable, empleando un test estadístico no paramétrico: el test de Wilcoxon-Mann Whitney para comparación de muestras independientes (las muestras eran pequeñas y la distribución de la variable, de respuesta desconocida).

En ambos casos, la diferencia entre los grupos fue significativa cuando el nivel de significación era igual o menor de 0,05.

**RESULTADOS**

En lo referente a la *desaparición del dolor*, se obtuvieron los resultados siguientes (gráfico 1):

Grupo A:

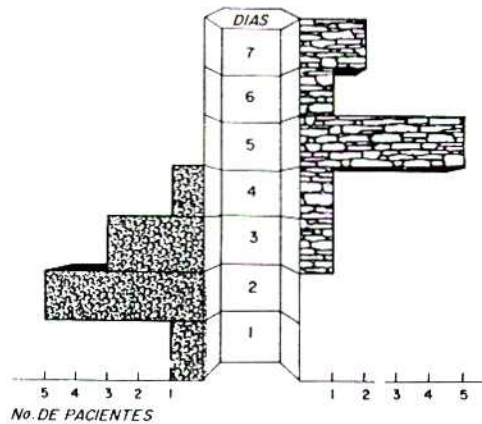
- Desaparición del dolor en el 90% de los pacientes, dentro de los tres días posteriores al comienzo del tratamiento con el interferón.

- Desaparición del dolor, en el 10% de los pacientes (un paciente), al cuarto día de iniciado el tratamiento.

Grupo B (control):

- Desaparición del dolor en el 90 % de los pacientes en un período de tiempo comprendido entre el cuarto y el séptimo día.

**GRAFICO 1**  
**TIEMPO DE DESAPARICION DEL DOLOR EN AMBOS GRUPOS**  
**(HERPES ZOSTER) (EN DIAS).**



GRUPO A

GRUPO B (CONTROL)

V = 152

Z = 1,755      P = 0,0397

•• P < 0,05

En el 10 % restante, el dolor desapareció al tercer día.

En lo referente a la *desaparición de las lesiones* (gráfico 2).

Grupo A:

- Desaparición total de las lesiones en el 100% de los pacientes, dentro de los cuatro días de iniciado el tratamiento con el interferón.

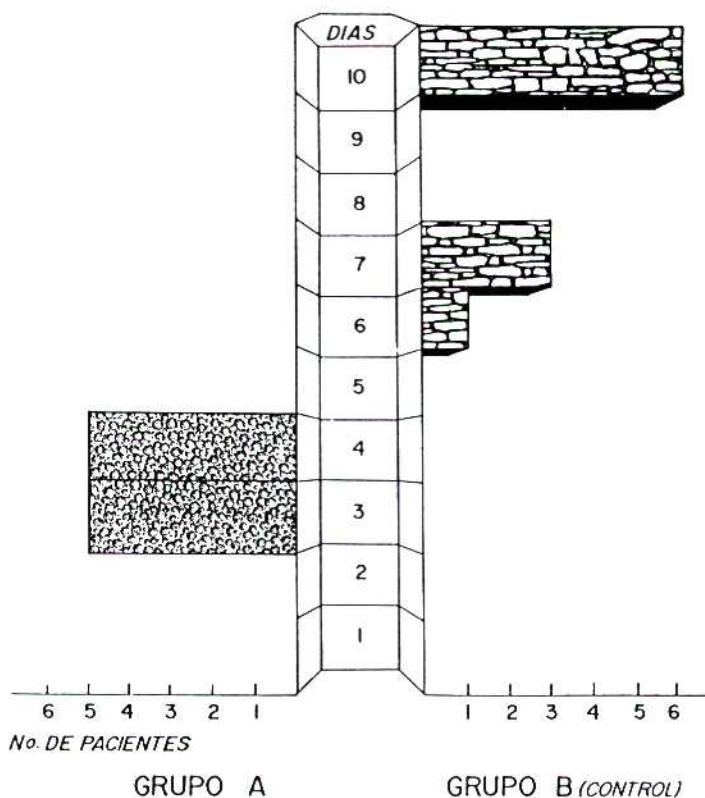
Grupo B (control):

- Desaparición total de las lesiones en el 100% de los pacientes, a los 10 días de iniciada la afección.

- Desaparición de las lesiones en el 40% de los enfermos, en el transcurso de los siete días de comenzada la enfermedad.

## GRAFICO 2

### TIEMPO DE DESAPARICION DE LAS LESIONES EN AMBOS GRUPOS (HERPES ZOSTER) (EN DIAS).



V= 155    Z = 1,867    P= 0,31

P < 0,05



## DISCUSION

En lo relativo al dolor, la terapéutica empleada utilizando el interferón  $\alpha$  ofreció resultados evidentes; en ninguno de los pacientes tratados el dolor persistió después de los tres días. La prueba de Wilcoxon-Mann Whitney es altamente significativa, como puede apreciarse en la gráfica referente a la modificación del dolor.



FIG. 1. Herpes zoster antes del tratamiento con IFN



FIG. 2. A los cuatro días de comenzar el tratamiento con IFN.

La desaparición de la totalidad de las lesiones en el 100% de los pacientes a los cuatro días de iniciado el tratamiento, es evidencia suficiente para afirmar que la eficacia del interferón determinó la citada desaparición.

- No se reportaron efectos colaterales indeseables al interferón en los pacientes tratados.
- No se ha observado neuritis post-zosteriana en ninguno de los enfermos a los cuatro meses de concluido el tratamiento.

## REFERENCIAS

- BASTIAN, F. O.; A. S. RABSON y C. L. YEE (1974). *Herpes virus varicellae*. Arch. Pathol. 97: 331-333.  
BRUSGAARD, E. (1932). *The mutual relation between zoster and varicella*. Br. J. Dermatol. Syphilol 44: 1-24.  
CANTELL, K. y S. HIRVONEN (1980). "Preparation and assay of Sendai virus". En: *Methods in Enzymology*. Vol. 78, S.

- Pestka, ed. Academic Press, New York, pp. 299-301.
- CANTELL, K.; S. HIRVONEN; H. KAUPPINEN y G. MYLLYLÄ (1981). "Production of interferon in human leucocytes from normal donors with the use of Sendai virus". En: *Methods in Enzymology*. Vol. 78, S. Pestka, ed. Academic Press, New York, pp. 29-38.
- CANTELL, K.; S. HIRVONEN y V. KOISTINEN (1981). "Partial purification of human leukocyte interferon on a large scale". En: *Methods in Enzymology*. Vol. 78, S. Pestka, ed. Academic Press, New York, pp. 499-504.
- DUNNICK, J. K. y G. J. GALASSO (1970). *Clinical Trials with exogenous interferon*. J. Infect. Dis. **139**: 109-123.
- FITZPATRICK, T. B. (1979). *Dermatología en Medicina general*. Tomo 2, 2da. ed. Editorial Médica Panamericana Argentina, pp. 1603-1615.
- GONZALEZ, A.; V. RAMIREZ; M. LIMONTA; E. SELMAN-HOUSSEIN; A. ALERM; J. A. MALBERTY; C. SANTISO y R. B. GONZALEZ (1984). "Análisis de indicadores del virus de la hepatitis B en portadores asintomáticos tratados con Hu IFN por vía intraperitoneal". En: *Interferón y Biotecnología*, 2:37-44.
- GREENBERG, H. B.; R. B. POLLARD; L. I. LUTWICK; P. B. GREGORY; W. S. ROBINSON y T. C. MERIGAN (1976). *Effect of human leukocyte interferon on hepatitis B virus infections in patients with chronic active hepatitis*. New Engl. J. Med. **295**: 517-522.
- HAGLUND, S.; P. G. LUNQUIST; K. CANTELL y H. STRANDER (1981). *Interferon therapy in juvenile laryngeal papillomatosis*. Arch. Otolaryngol. **107**: 327.
- HASEGAWA, T. (1971). *Further electron microscopic observations of herpes zoster virus*. Arch. Dermatol. **103**: 45-49.
- IKIC, D.; N. BOSNIC; S. SMERDEL; D. JUSTIC; E. SCOS y N. DELIMAR (1975). *Double blind clinical study with human leukocyte interferon in the therapy of Condylomata acuminata*. Proc. Symposium on Clinical Use of Interferon, Zagreb, Yugoslavia, Oct. 1-2, pp. 229-235.
- ISAACS, A. y J. LINDENMANN (1957). *Virus Interference. I. The Interferon*. Proc. Roy Soc. (London). **147**: 258-267.
- LEVER, W. F. y G. SCHAUMBURG-LEVER (1983). *Histopathology of the skin*. 6ta. ed., J. B. Lippincott Co., Philadelphia, USA, pp. 365-367.
- MERIGAN, T. C.; S. S. REED; T. S. HALL y D. A. S. TYRRELL (1973). *Inhibition of respiratory virus infection by locally applied interferon*. Lancet **1**, **7803**: 563-567.
- ORFANOS, C. E.; U. RUNNE y VIRUS AUSBREITUNG (1975). *Virus-replikation and virus elimination in der menschlichen haut beim zoster*. Hautarzt **26**: 181-190.
- PAZIN, G. J.; M. HO; H. W. HAVERKOS; J. A. ARMSTRONG; M. C. BREINING; H. L. WECHSLER; A. ARVIN; T. C. MERIGAN y K. CANTELL (1982). *Effects of Interferon-Alpha on Human Warts*. Journ. of Interferon Research, Vol. 2, No. 2: 235-243.
- RAMIREZ, V.; A. GRIEGO; M. LIMONTA; S. BARCELONA; N. PARDO y E. SELMAN (1984). *Uso del IFN leucocitario por vía intraperitoneal en humanos: aspectos fármaco-cinéticos*. *Interferón y Biotecnología* **1**: 31-39.
- ROGERS, R. S. III y J. P. TINDALL (1972). *Herpes Zoster in children*. Arch. Dermatol. **106**: 204-207.
- SCHONFELD, A. (1984). *Intramuscular human IFN injection in treatment of Condylomata acuminata*. Lancet, pp. 1038-1047.
- SCOTT, G. M. y G. W. CSONKA (1979). *Effect of injection of small doses of human fibroblast interferon into genital warts. A pilot study*. Brit. J. Vener. Dis. **55**: 442-445.
- SOLOVIEV, V. D. (1969). *Results of controlled observation on the prophylaxis of influenza with interferon*. Bull. World Health, Org. **41**: 683-690.
- VESTERINEN, E.; B. MEYER; E. PUROLA y K. CANTELL (1984). *Treatment Interferon cream*. Lancet, pp. 157-158.
- WELLER, T. H.; H. M. WITTON y E. J. BELL (1958). *The etiologic agents of varicella and herpes zoster. Isolation, propagation, and cultural characteristics in vitro*. J. Exp. Med. **108**: 843-868.
- WELLER, T. H. y H. M. WITTON (1958). *The etiologic of varicella and herpes zoster: serologic studies with the viruses as propagated in vitro*. J. Exp. Med. **108**: 869-890.