Biotecnología aplicada, Vol. 7, No. 1, 52-57 (1990)

Trabajos originales cortos

Inmunoterapia con Factor de Transferencia en pacientes con herpes zoster

R. CABEZAS-QUIROGA,[1] S. ESTRADA-PARRA,[2] L. PADIERNA,[2] J. PADIERNA,[2] C. FERNÁNDEZ,[3] y P. LÓPEZ,[3]

[1] **Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, La Habana, Cuba**
[2] **Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, IPN, México, Apartado 629, Irapuato, Gto. México**
[3] **Centro de Investigaciones Biológicas, Apartado 6996, La Habana 6, Cuba**

Recibido en enero de 1989
Aprobado en mayo de 1989

RESUMEN

Se estudió el efecto del Factor de Transferencia dializable (FT) en 30 pacientes con herpes zoster activo y se comparó con 10 pacientes con la misma enfermedad que fueron tratados con la terapia convencional. Los 40 pacientes fueron estudiados de manera integral y en ninguno de ellos se encontraron procesos malignos u otras causas que depriman la respuesta inmune. Por otro lado, las edades de ambos grupos fueron similares.

A 10 de los 30 pacientes que fueron tratados con el FT se les hizo recuento de rosetas T activas (RA) y espontáneas (RE), previo al tratamiento y 45 días después de concluido este. Se encontró que las RA y las RE se encontraban por debajo de lo normal y posteriormente se normalizaron.

Los 30 pacientes que fueron tratados con FT tuvieron un tiempo promedio de regresión de las lesiones de 5,9 días y del dolor de 7,3 días; en cuanto a los casos tratados por el método convencional fue de 21,3 días ($p < 0,001$) para la regresión de las lesiones y 26,1 días ($p < 0,001$) para el dolor.

Los pacientes tratados con FT tuvieron una remisión atípica de las lesiones herpéticas, ya que de la etapa de mácula pasaron a la de cicatrización sin dejar neuritis postherpética u otra complicación.

SUMMARY

In the present work a group 30 herpes zoster (Hz) patients were treated only with dialyzable Transfer Factor (TF). A group of 10 Hz patients of the same and social conditions treated as usual with prednisone, vitamins and analgesics were used as controls.

We performed immunological tests in 10 patients of the TF group before treatment was initiated. They had low levels of T cell measured either by spontaneous or by active rosettes. Both became normal after TF treatment.

All patients treated with 3 to 5 units of TF had a rapid remission with an average of 5.9 days as compared with 21.3 days of the control group ($p < 0,001$). None of the TF treated patients presented any of the usual complications such as neuritis, encephalitis, etc. Pain disappeared in an average of 7.3 days as compared with 26 days in the control group ($p < 0,001$). No side effects were found in the TF group.

INTRODUCCION

En la década de los años 50, Lawrence descubre que la inmunidad mediada por células podía transferirse por un extracto dializable de leucocitos al que llamó Factor de Transferencia (FT) (Lawrence, 1954).

El hecho de que el FT transfiera la inmunidad celular e incremente la respuesta no específica, es de gran importancia en padecimientos donde la inmunidad celular es la responsable de la eliminación de gérmenes intracelulares (incluyendo virus), de células aberrantes y

Copyright © 1990, Sociedad Iberolatinoamericana para Investigaciones sobre Interferón y Biotecnología en Salud. Publicado por el Palacio de las Convenciones, La Habana, Cuba

neoplásicas. Además, el FT no parece tener efectos secundarios importantes en los pacientes, y al no ser antigénico puede administrarse en repetidas ocasiones en los enfermos sin los problemas que ocasionan otros productos como el suero heterólogo (Stites *et al.*, 1984).

El herpes zoster (Hz) es una enfermedad causada por el virus *Varicela zoster* (Vz). Es una afectación aguda de los nervios sensoriales y de las zonas de inervación cutánea correspondiente. Se caracteriza por dolor localizado a lo largo de la distribución del nervio y una erupción vesicular de la piel, sobre una zona única o adyacente del dermatoma (*Hoeprich*, 1977). Por lo común, el padecimiento ocurre en los adultos con estados anérgicos que ingieren medicamentos immunosupresores o como la enfermedad de Hodking, linfomas y otras enfermedades malignas hematológicas y en pacientes immunodeprimidos.

Puede producir alteraciones en diversos órganos, lo que causa complicaciones difíciles de controlar con terapéuticas convencionales y en algunos casos, puede ocasionar la muerte.

Esta enfermedad ha sido tratada tradicionalmente con vitaminas y corticoides, y más recientemente, con mayor éxito, con interferón (Sagaró *et al.*, 1988); el acyclovir ha sido utilizado intravenosamente a altas dosis, con ligeros efectos beneficiosos en individuos no inmunocomprometidos (Mayer *et al.*, 1986). Sin embargo, estos productos son costosos y es deseable una variante terapéutica efectiva más asequible a países en desarrollo.

Con este propósito, y basándonos en lo reportado en la literatura sobre el uso de diferentes preparaciones obtenidas del extracto dializable de leucocitos, con resultados satisfactorios (Mayer *et al.*, 1987; Padierna *et al.*, 1985) se ensayó un esquema utilizando el Factor de Transferencia producido en Cuba.

MATERIALES Y METODOS

Factor de Transferencia

Se preparó en el Centro de Investigaciones Biológicas de Cuba y se consideró como una unidad al material dializable que se obtiene de 5 x 10^8 leucocitos. Se almacenó a -20°C.

Pacientes y tratamientos

Se llevó a cabo un estudio con 40 pacientes aquejados de herpes zoster; a 30 de ellos se les aplicó Factor de Transferencia, y a los otros 10 se les aplicó tratamiento convencional.

Se seleccionaron 30 pacientes; de ellos 24 hombres y 6 mujeres en edades comprendidas entre 19 y 82 años, a los cuales se les aplicó una unidad diaria de Factor de Transferencia intramuscular, profunda, en la región glútea, entre 3 y 5 aplicaciones.

Con los otros 10 pacientes, de ellos 8 hombres y 2 mujeres en edades comprendidas entre 17 y 71 años, se utilizó el esquema habitual de tratamiento, que consistió en 60 mg de prednisona diarios en dosis decreciente, vitaminoterapia por vía parenteral (vit B1 + B6 + B12) y analgésicos.

A ambos grupos se les realizaron estudios clínicos en forma integral a fin de detectar procesos malignos o estigmas, que deprimen la respuesta inmune, no detectándose en ellos enfermedades predisponentes.

De los 30 casos tratados con FT, a 10 de ellos se les hizo un estudio inmunológico mediante la determinación de rosetas activas y espontáneas.

Determinación de rosetas

Se aislaron linfocitos de sangre periférica total mediante un gradiente de Ficoll-Hypaque de densidad 1,077 ± 0,001 g/ml, centrifugándose a 400 g durante 30 min a temperatura ambiente, y se ajustaron a 4 x 10^6 células/ml, 0,25 ml de la suspensión; se mezclaron con 0,25 ml de eritrocitos de carnero al 1%; se incubaron a 37°C durante 15 min, se centrifugaron a 200 g durante 3 min y se colocaron en refrigeración durante 18 horas.

Posteriormente se realizó el conteo de rosetas al microscopio, tomándose como positivas aquellas células que tenían adosados a su superficie, al menos, tres eritrocitos.

La lectura de las rosetas activas se llevó a cabo a los 45 min de haber mezclado los eritrocitos de carnero con los linfocitos del paciente.

Análisis estadístico: Los resultados fueron procesados por el test de Student y el test de series apareadas.

RESULTADOS

De los 30 pacientes tratados con Factor de Transferencia, 18 de ellos mostraron mejoría evidente entre los 3 y los 5 días; disminuyó la actividad de las lesiones presentes y no se presentaron nuevos focos de actividad, lográndose una evolución atípica, ya que pasaron del estado de mácula al de cicatrización, de manera espontánea. Desapareció asimismo el dolor producido por la neuritis acompañante sin presentarse las complicaciones comunes que acompañan a la enfermedad, como neuritis postherpética, neumonitis y meningitis entre otras; todos estos pacientes entraron en remisión.

Once pacientes tardaron entre 6 y 10 días en tener la remisión, lo que representa el 36,7%; las manifestaciones dermatológicas también fueron atenuadas existiendo un franco cuadro de regresión-cicatrización a partir del sexto día, sin que se presentaran complicaciones posteriores (figuras 1 y 2).

Solo un caso remitió a los 11 días, el cual tenía como patología de base una diabetes mellitus descompensada. A pesar del tiempo prolongado de regresión de las lesiones, no hubo complicaciones severas de la enfermedad, aunque el dolor persistió.

De los 10 pacientes en quienes se realizaron estudios inmunológicos, se encontraron bajos niveles de rosetas activas ($x = 33,1 \pm 7,7$) y rosetas espontáneas ($x = 47,8 \pm 10,8$) al inicio del tratamiento, considerando como rango de valores normales para roseta activa (RA) de 35–47% y de rosetas espontáneas (RE) de 60–84%.

A los 45 días posteriores a la administración de 5 unidades de Factor de

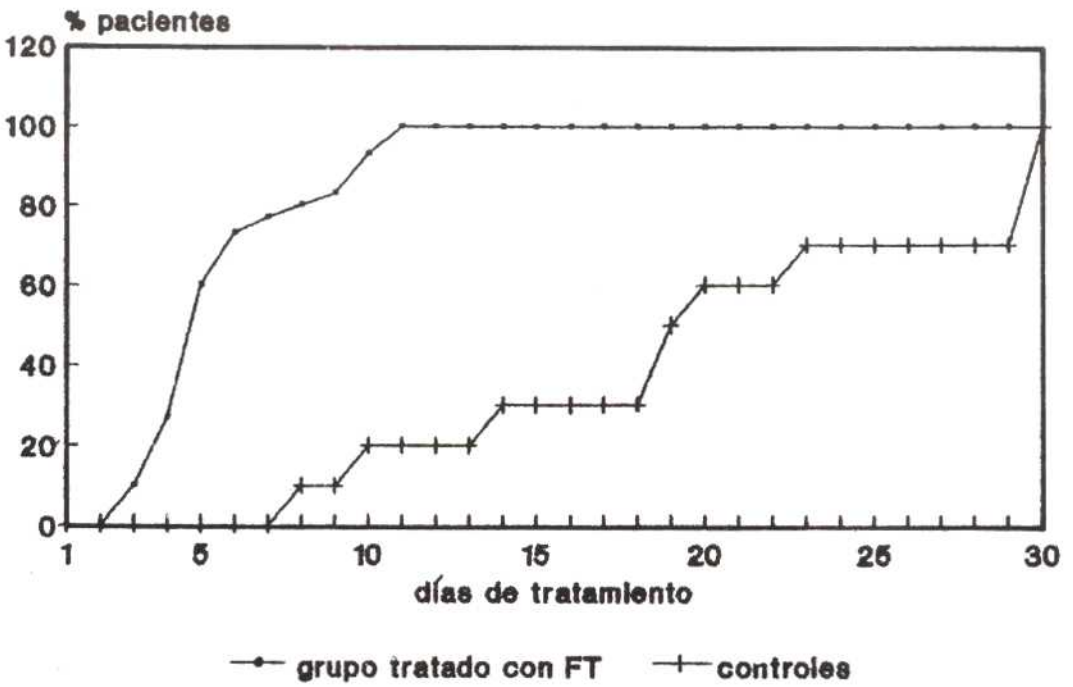

FIG. 1. Porcentaje de pacientes en que desaparecen las lesiones después del tratamiento.

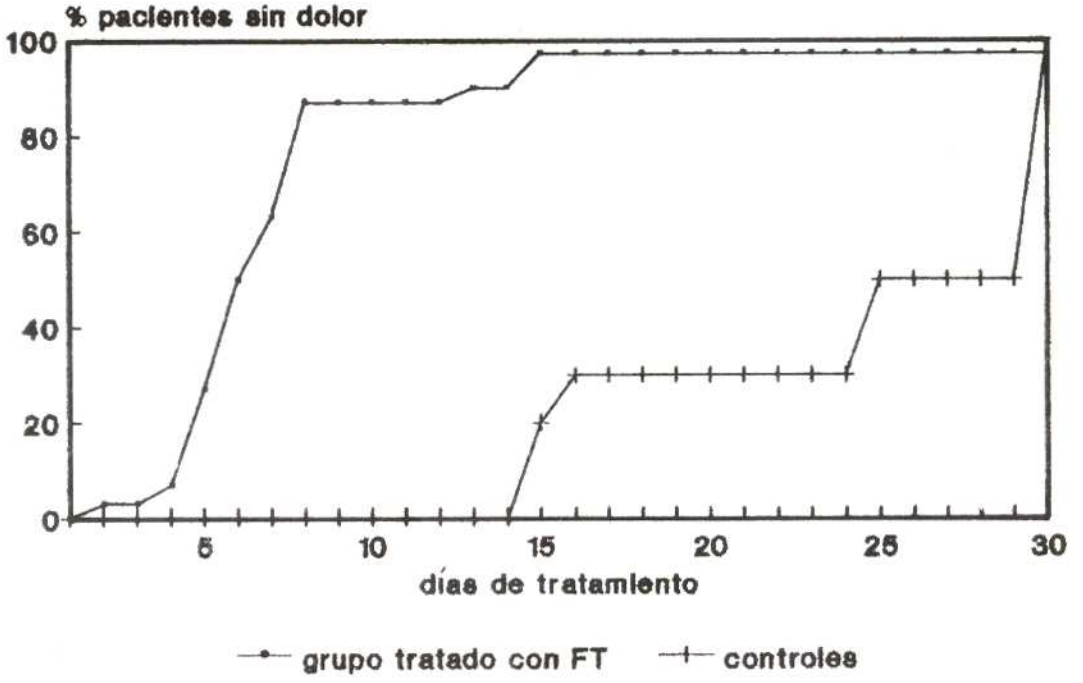

FIG. 2. Porcentaje de pacientes en que desaparece el dolor.

Transferencia, se encontró que los parámetros se hallaban dentro de los límites normales: RA $\bar{x}$= 40,3 ± 5,1 y RE $\bar{x}$= 72,6 ± 8,3 (figura 3).

De los 10 casos tratados con el método convencional de vitaminoterapia, esteroides, analgésicos y acupuntura, tres de ellos tardaron entre 3 y 15 días en remitir. Se notó, efectivamente, una regresión de las lesiones alrededor de los 12 días, siendo el dolor el elemento clínico que predominaba en ellas. La regresión en la cicatrización nunca fue uniforme, sino más bien por regiones de las lesiones dermatológicas (figuras 1 y 2).

Hubo un caso que tardó más de 30 días en comenzar el proceso de cicatrización, presentándose como complicación sobreinfección de la lesión y neuritis postherpética (figura 1).

DISCUSION

En los resultados obtenidos se observa que los pacientes que recibieron Factor de Transferencia normalizaron sus valores de rosetas (linfocitos T), tanto activas como espontáneas, lo que refleja que el FT fue capaz de incrementar hasta valores normales a las células responsables de la inmunidad celular (RA $p < 0,001$; RE $p < 0,001$).

Este incremento de la respuesta inmune celular ha sido reportado previamente por otros autores cuando tratan pacientes con Factor de Transferencia específico (Peetoom *et al.*, 1979) así como con un derivado del extracto de leucocitos purificado por precipitación alcohólica (Mayer *et al.*, 1986).

Por otra parte, desde el punto de vista clínico los pacientes tratados con FT,

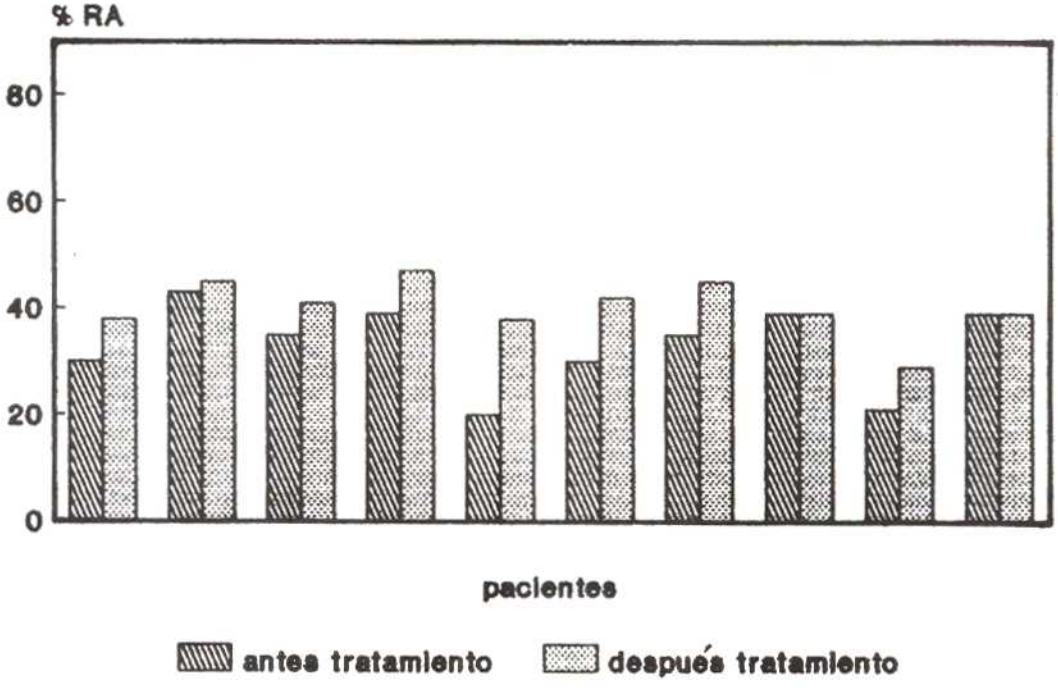

FIG. 3a. Porcentaje de formación de rosetas activas en el grupo tratado con FT.

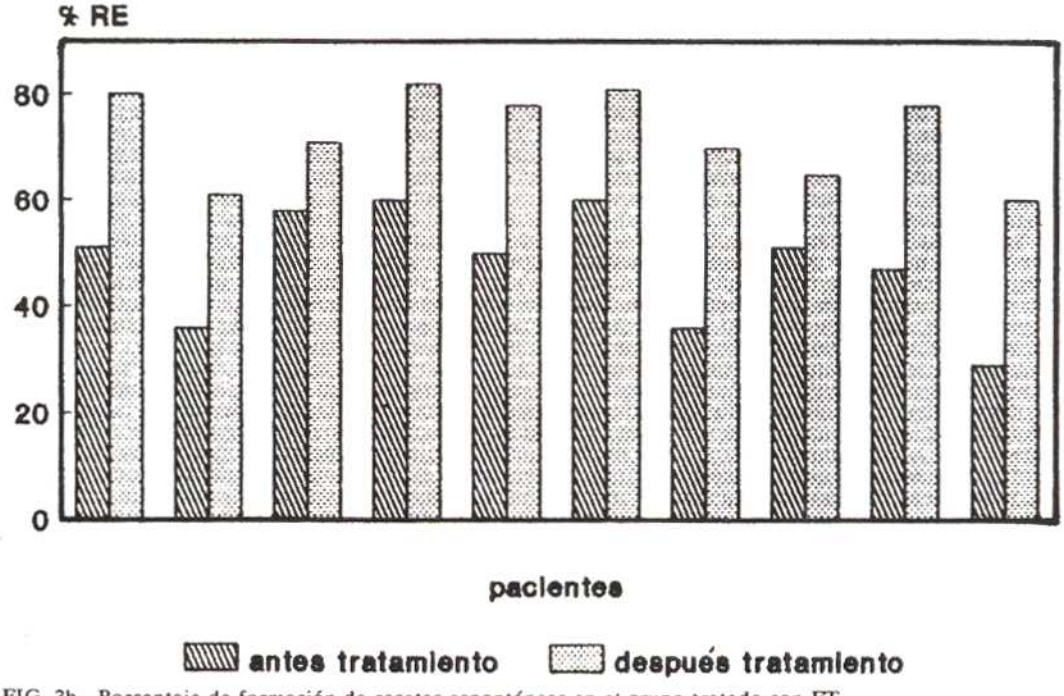

FIG. 3b. Porcentaje de formación de rosetas espontáneas en el grupo tratado con FT.

comparados con el grupo testigo, tuvieron cambios muy importantes en lo que respecta a la remisión del cuadro dermatológico y neurítico. Así, por ejemplo, la media ($\bar{x}$) para la remisión de las lesiones dermatológicas fue de 5,9 días para los tratados con FT, y de 21,3 días para los tratados con el método convencional. Así mismo la regresión completa del dolor fue de 7,5 ± 3,1 días para los casos tratados con FT y 26,1 ± 9,2 días para el grupo testigo.

Uno de los aspectos más importantes a considerar es que el grupo tratado con FT no presentó ninguna de las complicaciones comunes a esta enfermedad, mientras que de los 10 pacientes tratados con el procedimiento convencional, cuatro presentaron neuropatía postherpética de larga duración. Es importante señalar que el FT en nuestras manos, aun usando dosis altas y repetidas, no da reacciones colaterales importantes. Esto también ha sido reportado por otros autores (Stites *et al.*, 1984).

La respuesta obtenida en los pacientes tratados con FT pudiera explicarse basándose en lo reportado por Khan en 1978, donde plantea que el FT es capaz de inducir la producción de interferón, y lo reportado por Lawrence y Borkowsky en 1983, acerca de que el FT restaura la inmunidad celular.

Además, otros componentes del FT incrementan la inmunidad no específica, de manera que todo lo anterior en conjunto conduce a la eliminación efectiva de los agentes infecciosos, restaurando la homeostasis.

Podemos concluir que el tratamiento con FT demuestra ser un elemento importante en la terapéutica de este tipo de pacientes, con la ventaja, sobre otros inmunomoduladores, de su facilidad para ser preparado y de su relativo bajo costo, lo que le permite ser accesible no solo a países desarrollados sino también a países en vías de desarrollo.

El FT ha sido utilizado en México, resultando útil en enfermedades como coccidiomicosis, tuberculosis crónica pulmonar avanzada y herpes (Velasco-Castrejón *et al.*, 1974; Estrada-Parra *et al.*, 1983; Padierna *et al.*, 1985).

REFERENCIAS

DIAZ DE LA ROCHA, J.; B. SAGARO; E. SELMAN-HOUSEIN; V. RAMIREZ; M. A. RODRIGUEZ y M. CORTINA (1988). *Uso del interferón alfa en el herpes zoster.* Interferón y Biotecnología, **5**: 47-52.

ESTRADA-PARRA, S.; O. VELASCO-CASTREJON; F. REBORA; M. L. DIAZ y J. PADIERNA (1983). *Inmunoterapia de la tuberculosis pulmonar avanzada con Factor de Transferencia específica.* Salud Pública de México **25**: 589-600.

HOEPRICH, P. D. (1977). "A modern treatise of infections processes". *Infectious diseases.* 2ª ed. Ed. Harper and Row Pu., New York, USA, pp. 1-1258.

LAWRENCE, H. S. (1954). *The transfer in humans of delayed skin sensitivity to the streptococcal M substance and to tuberculin with disrupted leukocytes.* J. Clin. Invest. **34**: 219-230.

LAWRENCE, H. S. y W. BORKOWSKY (1983). *A new bases for the immunoregulatory activities of Transfer Factor. An arcane dialect in the lenguage of cells.* Cellular Immunology **82**: 102-116.

MAYER, V.; S. NECAS; J. KOTULIAK; V. BORVAK; V. ZACHER y J. HRUZIK (1987). "Gel-filtered ethanol-precipitated material from human leukocyte ultrafiltrate in patients with Herpes Zoster". *Leukocyte dialysates and Transfer Factor.* Ed. V. Mayer and J. Borvák, pp. 390-402.

PADIERNA-OLIVA, L.; S. GODINEZ, J. C. DIAZ; E. GARCIA; M. A. ARGAEZ; O. VELASCO y S. ESTRADA-PARRA (1985). *Factor de transferencia en pacientes con herpes zoster.* Infectología, Mex. **V**: 293-299.

PEETOM, F. y M. J. FLOREY (1979). "Transfer Factor in the treatment of disseminated Herpes Zoster (Hz) infection in immune sopressed patients". *Immune regulators in Transfer Factor.* Ed. A. Khan, C. H. Kirkpatrick and N. O. Hill, pp. 489-499.

STITES, D. P.; J. D. STOBO; H. H. FUDENBERG y J. V. WELLS (1984). *Basic and clinical immunology.* 5ª ed. Lange Medical Pu. Los Altos, Cal., USA, pp. 1-803.

VELASCO-CASTREJON, O.; S. ESTRADA-PARRA; E. GARCIA; R. M. MARTINEZ y M. E. CASTRO (1974). *El Factor de Transferencia como único recurso terapéutico en un caso de coccidiomicosis crónica anérgica.* Revista Latinoamericana de Microbiología, **16**: 137-141.