

Uso del interferón alfa leucocitario en el *herpes zoster*

R. SEIFE, G. CABRERA, E. DÍAZ DE VILLEGAS, M. D. CASTILLO, M. SABATÉS y J. J. APOLINAIRE

Hospital Provincial Clínico Quirúrgico "Dr. Gustavo Aldereguía Lima", Cienfuegos

Recibido en octubre de 1989

Aprobado en enero de 1990

RESUMEN

Se estudiaron 84 pacientes con diagnóstico de herpes zoster, ingresados en el Servicio de Dermatología del Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente "Dr. Gustavo Aldereguía Lima" de Cienfuegos, en el período 1983-1987. Fueron divididos en dos grupos de 42 enfermos. En un grupo se empleó como tratamiento el interferón alfa leucocitario (IFN α leu) y en el otro la terapia convencional con vitaminoterapia y analgésicos. En todos los enfermos estudiados predominaron las edades de 55 años y más, el sexo femenino y el zoster intercostal. La desaparición del dolor y la curación clínica de la afección fue más rápida en los casos tratados con IFN, observándose resultados estadísticamente significativos. No se observaron efectos secundarios de importancia en el curso del tratamiento con interferón.

SUMMARY

Eighty four patients hospitalized at the Dermatology Service of the "Gustavo Aldereguía Lima" Clinical and Surgical Teaching Provincial Hospital, Cienfuegos from 1983 to 1987, were studied.

They were divided into two groups. One group was treated with alpha interferon, and the other was conventionally treated with vitamin-therapy and analgesics. Females, patients of 55 years or older, and intercostal zoster, were predominant. Both pain release and clinical cure were sooner observed in those treated with alpha IFN, with statistically significant differences. No important side effects were observed during the treatment with alpha IFN.

INTRODUCCION

El herpes zoster es una enfermedad viral que afecta el trayecto de un nervio, lo que provoca que el síntoma subjetivo predominante lo constituya el dolor, la hiperestesia y la neuralgia, que pueden persistir hasta tres meses o más (Domenkos, 1983; Fernández, 1986).

Brodkin, en 1963, señaló la relación que existe entre el virus de la varicela y el zoster; Gay Prieto (1971), asegura que pudieran ser dos etapas sucesivas de la misma afección. Cualquier causa capaz de disminuir la inmunidad por varicela daría lugar a un brote de herpes zoster (Wond, 1983). Se ha podido definir el virus *varicela zoster* en forma de ladrillo con un genoma que contiene ADN (Johnson, 1978).

En el arsenal defensivo antiviral del hombre, el factor más importante lo constituye la producción de interferones, molécula proteica que inhibe la replicación viral (Muñoz y Carrasco, 1984), fomenta la actividad natural de las células asesinas naturales mediante el reclutamiento de otras células y aumenta el grado de

citotoxicidad de las células naturales de este tipo (Ennis, 1981), aunque también pueden contribuir a la defensa del organismo contra otros ataques microbianos (Cesario, 1983).

En Cuba existe el antecedente del uso de IFN leucocitario en herpes zoster, con buenos resultados en terapia combinada, sistémica y local en un estudio de 20 casos (Díaz de la Rocha *et al.*, 1988) y resultados preliminares de este mismo trabajo fueron publicados previamente (Seife *et al.*, 1989), pero en ambos casos la casuística es aún pequeña.

Tomando como base los antecedentes señalados, nos hemos propuesto realizar una investigación que evalúe la eficacia del tratamiento con IFN α a pacientes con herpes zoster que acuden a nuestro hospital en un período de tiempo determinado.

Entre los objetivos propuestos para este estudio consignamos: definir la respuesta de pacientes con herpes zoster a un tratamiento con IFN α por vía parenteral y comparar estos resultados con la evolución de pacientes portadores de la misma afección con terapia convencional, valorar la eficacia de la dosis de IFN α propuesta y precisar la mejoría, la desaparición del dolor y precisar la incidencia de complicaciones en ambos grupos, particularmente la neuralgia post-zosteriana.

MATERIALES Y METODOS

Nuestro estudio se relaciona con 84 pacientes consecutivos ingresados con el diagnóstico clínico de herpes zoster, en el Servicio de Dermatología del Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente "Dr. Gustavo Aldereguía Lima" de Cienfuegos, en un período de tiempo comprendido entre 1983 y 1987. Excluimos aquellos que habían recibido otros tratamientos previamente y los que tenían más de cinco días de haberse presentado los primeros síntomas clínicos de la enfermedad (placas vesiculosas).

En el período de reclutamiento, un paciente abandonó el esquema propuesto. Todos tuvieron

consentimiento de la terapia a utilizar. A la mitad del grupo objeto de estudio (42 enfermos) les aplicamos tratamiento convencional con vitaminoterapia, analgésicos, sedantes y fomentaciones, y a los 42 restantes se les impuso tratamiento parenteral con IFN α con el esquema siguiente:

- IFN α 3×10^6 : Un bulbo diario por vía intramuscular, durante 10 días.
- IFN α 3×10^6 : Un bulbo por vía intramuscular, en días alternos, durante 10 días.

Todos los casos fueron hospitalizados los primeros 10 días y realizado un seguimiento periódico mensual durante tres meses después del egreso.

Confeccionamos un anexo donde se recogieron las siguientes variables: edad, sexo, color de la piel, tiempo de aparición de los primeros síntomas cuando se efectuó el ingreso, número y tamaño de las placas, forma clínica del herpes zoster según su localización y la evolución del dolor. Todos los casos sometidos a estudio fueron examinados diariamente durante 10 días y en días alternos otros 10 días.

Para confeccionar los grupos de pacientes con diferente tratamiento, se fueron distribuyendo según el orden de llegada al hospital, entre los grupos con y sin aplicación de IFN. Computamos los resultados que llevamos a tablas estadísticas y calculamos los porcentajes, para lo cual nos propusimos tomar como significativos aquellos valores $p < 0,05$ utilizando la prueba de chi cuadrado.

Se empleó el IFN α leucocitario humano producido en el Centro de Investigaciones Biológicas de Cuba, según el método de Cantell (Cantell *et al.*, 1981).

Se instruyó a los pacientes sobre los posibles efectos colaterales del IFN α y cuando aparecieron, se registraron.

RESULTADOS Y DISCUSION

En la tabla 1 se aprecian los casos según grupos de edades, observándose predominio en aquellos pacientes con 55 años y más, representados por el 51,3%. Johnson (1983), Mc Donald (1982) y Fernández (1986), plantean que el herpes zoster es más frecuente en las personas mayores de 50 años, no obstante, Patnaik *et al.* (1963), reportan el hallazgo de un caso de herpes zoster en un niño de seis meses de edad cuya madre fue atacada por varicela a las 34 semanas de embarazo.

Tabla 1
DISTRIBUCION POR GRUPOS DE EDADES

Grupo de edades	N°	%
1 - 14	5	5,9
15 - 24	9	10,7
25 - 34	14	16,1
35 - 44	5	5,9
45 - 54	8	9,5
55 y más	43	51,3
TOTAL	84	100,0

De todos los pacientes estudiados, el 53,6% correspondió al sexo femenino y el 46,4% al masculino (tabla 2). El herpes zoster intercostal es la forma clínica que con mayor frecuencia aparece en nuestra investigación (40,5%), seguido del zoster oftálmico con el 20,2%, y el cervical en el 17,9% de los casos (tabla 3). Estos resultados son similares a los reportados por Krupp (1980); Price (1982); Johnson (1983) y

Fernández (1986). La distribución de las formas clínicas para ambos tratamientos fue similar.

Tabla 2
DISTRIBUCION DE LOS CASOS POR SEXO

Sexo	N°	%
Masculino	39	46,4
Femenino	45	53,6
TOTAL	84	100,0

Con relación a la desaparición del dolor (tabla 4), observamos una asociación estadísticamente significativa entre los días de tratamiento y el tipo de medicamento utilizado, observándose que la desaparición del dolor fue mucho más rápida en los enfermos tratados con IFN α que en aquellos que recibieron el tratamiento convencional. Esta asociación entre el uso del IFN α y la desaparición del dolor, se presentó a partir del cuarto día y fue más evidente después de la primera semana.

Tabla 3
DISTRIBUCION DE LOS CASOS SEGUN FORMAS CLINICAS Y TRATAMIENTO EMPLEADO

Formas clínicas	IFN α		Convencional		Total	
	N°	%	N°	%	N°	%
Intercostal	18	42,9	16	38,2	34	40,5
Oftálmico	9	21,4	8	19,0	17	20,2
Cervical	7	16,7	8	19,0	15	17,9
Lumbofemoral	5	11,9	5	11,9	10	11,9
Sacroizquiático	2	4,7	1	2,4	3	3,6
Branquial	1	2,4	4	9,5	5	5,9
TOTAL	42	100,0	42	100,0	84	100,0

$X^2_0 = 0,46$; $p < 0,01$

Tabla 4
DESAPARICION DEL DOLOR EN EL CURSO DE LOS TRATAMIENTOS EMPLEADOS

Días de tratamiento	IFN α^{***}		Convencional	
	N°	%	N°	%
1 - 4*	14	35,9	6	14,3
5 - 8**	17	43,6	8	19,0
9 - 12	1	2,6	10	23,8
13 y más	7	17,9	19	42,9
TOTAL	39	100,0	42	100,0

$X^2_0 = 18,622$; $p \leq 0,01$

* $X^2_0 = 8,35$; $p \leq 0,01$

** $X^2_0 = 22,99$; $p \leq 0,01$

*** Dos pacientes sin dolor y un caso abandonó el tratamiento

Autores como Gay Prieto (1971), Domenkos (1983) y Johnson (1983) señalan la persistencia del dolor en todo el curso de la enfermedad, y aun después de desaparecidas las lesiones, con tratamiento convencional. Yabrow (1980), en un estudio con 28 pacientes a los cuales aplicó IFN, reporta que en 22 de ellos desapareció el dolor entre el primero y el quinto día. Peterslund (1981), en un estudio a doble ciegas en pacientes ingresados y tratados con acyclovir, demostró que este no influyó en la frecuencia del dolor en el seguimiento de un mes, sin embargo, concluyó que es altamente efectivo y no tóxico en el tratamiento del herpes zoster.

Epstein (1983) refirió en su trabajo no haber encontrado que el acyclovir sea más efectivo que las infecciones subcutáneas de triamcinolona. Esmann (1981), en un estudio realizado con yodoxuridina plantea que esta no tuvo efectos en la curación del herpes zoster torácico ni en la curación del dolor postherpético; Mauligit (1984) en una observación personal de tres pacientes tratados con cimetidina por enfermedades cancerosas en las que apareció un herpes

zoster, significó una mejoría del dolor y del prurito a las 48 horas siguientes de iniciado el tratamiento. Díaz de la Rocha *et al.* (1988) reportan la desaparición del dolor antes de los cuatro días de tratamiento con IFN, en todos los casos.

Con respecto a la curación clínica de las lesiones, es decir, su desaparición, encontramos asociaciones estadísticamente significativas entre el tipo de tratamiento y los días que requirió la curación del paciente (tabla 5).

Fue muy evidente que en la primera semana de tratamiento, la cuarta parte (26,8%) de los tratados con IFN α se curaron, contra sólo el 4,8% de los que emplearon tratamiento convencional.

También fue importante estadísticamente la diferencia entre los que tardaron más días en curarse, 19,5% contra 28,6% para cada uno de los tratamientos impuestos. Este resultado también coincide con el obtenido en Cuba previamente (Díaz de la Rocha *et al.*, 1988).

Los efectos secundarios observados en el curso del tratamiento con IFN α sólo se limitaron a febrículas en algunos pacientes y ligera astenia en otros, sin más consecuencias.

Tabla 5
CURACION CLINICA DE LAS LESIONES EN EL CURSO DE LOS TRATAMIENTOS EMPLEADOS

Días de tratamiento	IFN α^*		Convencional	
	N°	%	N°	%
1 - 8	11	26,8	2	4,8
9 - 12	22	53,6	28	66,6
13 y más	8	19,5	12	28,6
TOTAL	41	100,0	42	100,0

$\chi^2_0 = 7,730; p \leq 0,05$

* Un caso abandonó el tratamiento

En los análisis de laboratorio hubo trombositopenia ligera en diez pacientes, lo que se normalizó al final de la fase de tratamiento. Heidemann y Obert (1984), en un estudio piloto realizado a doce pacientes en los cuales utilizó interferón fibroblástico en altas dosis (i.v.), observó efectos colaterales en todos ellos traducidos en fatigas, fiebre de más de 39°C, cefalea, prolongación del tiempo de protrombina y anorexia.

CONCLUSIONES

En nuestro estudio se comprobó que hubo mejoría clínica objetiva de las lesiones, más rápida en los pacientes tratados con IFN α que en quienes se empleó la terapia convencional. De igual manera se comportó la desaparición del dolor y la curación de la enfermedad,

No aparecieron efectos colaterales importantes durante el tratamiento con IFN α .

Consideramos eficaz la dosis de interferón empleada en nuestra investigación.

No apareció la neuralgia postherpética en los pacientes tratados con IFN α .

REFERENCIAS

- BRODKIN, R. (1963). H. Zoster Causing Varicela. *Arch. Dermatol.* **88**(33): 322-324.
- CANTELL K., S. HIRVONEN y V. KOISTINEN (1981). "Partial purification of human leukocyte interferon on a large scale". En: *Methods in Enzymology*, A. S. Pestka ed. Acad. Press, New York y London, p. 78 Part. 499-505.
- CESARIO, C.T. (1983). Implicaciones clínicas del interferón humano. *Clin. Med. Nort. Amer.* **5**: 1155-1166.
- DIAZ DE LA ROCHA, A.; B. SAGARO; E. SELMAN-HOUSSEIN; V. RAMIREZ; M. A. RODRIGUEZ y M. CORTINA (1988). Uso del interferón alfa en el herpes zoster. *Interferón y Biotecnología* **5**(1): 47-52.
- DOMENKOS, A. (1983). "Algunas enfermedades víricas y rickettsianas". En: *Tratado de Dermatología* de Andrews, T.2. Ed. Científico Técnica, Ciudad de La Habana, pp. 576-580.
- ENNIS, F.A. (1981). Interferon induction and increased natural killer-cell activity in influenza infection in man. *Lancet* **II**(8252): 891-893.
- EPSTEIN, E. (1983). Acyclovir for immunocompromised patients with herpes zoster. *The New England J. of Medicine.* **309**(20): 1254.
- ESMAN, V. (1981). Yodoxuridine for herpes zoster. *Lancet* **II**(8192): 474.
- FERNANDEZ, G. (1986). *Herpes zoster*. Ed. Científico-Técnica, Ciudad de La Habana, pp. 227-231.
- GAY PRIETO, J. (1971). "Enfermedades producidas por virus filtrables". En: *Dermatología*, 7ª ed., Ed. Científico-Médica, Barcelona, pp. 418-421.