

Uso del Interferón Alfa en enfermedades virales por vía tópica.

Revista Médica Electrónica 2007;29 (6)
CLÍNICA DE MEDICINA NATURAL Y TRADICIONAL "DR. MARIO E. DIHIGO".
MATANZAS

Uso del Interferón Alfa en enfermedades virales por vía tópica.
The usage of topic Alfa interferon in viral diseases.

AUTORA

Dra. Zurama Eloísa Castro Castro.
Especialista en Inmunología.
E-mail: zurama.mtz@infomed.sld.cu

RESUMEN

El Interferón es un conjunto de proteínas que se producen principalmente frente a un estímulo viral, también favorece y promueve otros mecanismos inmunológicos por lo cual es considerado una Citoquina, siendo el uso más frecuente, el terapéutico, en aquellas enfermedades donde se sospeche un origen principalmente viral. Desde su descubrimiento en el año 1957, el uso terapéutico es en afecciones las cuales se sospeche un origen viral y el cáncer, siendo más limitado su empleo como estimulador del Sistema Inmunológico. En el presente trabajo hemos tomado un grupo de estudio constituido por 362 pacientes al cual se le aplicó el Interferón por vía tópica comparado con un Grupo control formado por 343 pacientes tratados con la terapéutica convencional durante 10 años de tratamiento. A ambos grupos se les habían diagnosticado diversas afecciones Virales de Piel y Mucosas y fueron tratados por un espacio de 10 años, tomándose una muestra inicial antes del tratamiento y posterior al mismo con intervalos de 1, 3, 6,12 meses y a los dos años de iniciado el tratamiento, comparándose algunos parámetros de la respuesta inmunológica, detectándose posteriormente en el grupo de estudio un aumento de la Inmunidad Humoral Sistémica, una remisión de los síntomas de más de 6 años y pocas reacciones colaterales.

DeCS:

INTERFERON ALFA/uso terapéutico
INTERFERON ALFA/inmunología
HERPES SIMPLE/quimioterapia
CONDILOMA ACUMINADO/quimioterapia
HERPES ZOSTER/quimioterapia
ESTOMATITIS AFTOSA/quimioterapia
FORMACIÓN DE ANTICUERPOS
AGENTES ANTIVIRALES
HUMANO

INTRODUCCIÓN

Los interferones se describieron en el año 1957 por Isaccs y Lindenman, (1) se conceptúan como un grupo de proteínas o glicoproteínas producidos por ciertos

tipos de células a continuación de una estimulación específica como es el caso de los virus (2,3). Se han descrito muchas propiedades biológicas, pero todas ellas se resumen en la Actividad Antiviral entre otras, pues está en estrecha dependencia de su acción como inhibidor de la proliferación viral (4,5). Las células humanas tienen al menos 20 genes para los diferentes Tipos y Clases de Interferones (Interferón Alfa, Interferón Beta, Interferón Omega y Tau enmarcados dentro del Tipo I por su similitud estructural y el Gamma Inmunoregulador Tipo II completamente diferente desde el punto de vista estructural), la gran mayoría registrados en el mapa del Genoma Humano (6,7). La acción inmunorreguladora del Interferón sobre las distintas subpoblaciones celulares, moléculas y estructuras que intervienen en una respuesta inmunológica normal, (8) se fundamenta en la unión con su receptor específico a nivel de la membrana celular el cual uno es compartido por el interferón alfa y beta (incluyendo Omega y Tau) y otro es exclusivo del Interferón Gamma desarrollándose una reacción en cadena que hacen que se lleven a cabo una serie de eventos de índole bioquímico y fisiológico, que desarrollan la activación e inhibición de un conjunto de enzimas que provocan una serie de acciones específicas (9,10). El equilibrio entre la mitosis y la apoptosis de estas diferentes poblaciones celulares, además de ser regulado por otros factores, en la respuesta inmunológica de manera significativa es influenciado por la activación de estos grupos enzimáticos que es capaz de equilibrar en mayor medida estos dos eventos del Ciclo Celular, de manera que se alcance una optimización adecuada de esta respuesta con un resultado satisfactorio (11). Otra cuestión a tener en cuenta cuando se quiere buscar una respuesta terapéutica cerca de la que debe ocurrir en una Respuesta Inmunológica Normal, es la interacción con otras Citoquinas, o receptores de Citoquinas ampliamente distribuidas en las células que forman los tejidos en el organismo y así la codificación de los mismos en el Genoma Humano. (12,13)

En la Terapéutica, que fue el uso inicial que se le concedió, muchas enfermedades han sido tratadas con los diferentes tipos de interferones, siendo utilizados en afecciones como los Herpes Simples, Hepatitis Virales, sobre todo la Tipo C, Leucemias, Neoplasias de diversos orígenes, Dengue Hemorrágico, infección por virus del VIH, Inmunodeficiencias, Esclerosis Múltiple y muchas más. (14-21) Hoy en día no se conocen totalmente las propiedades biológicas del interferón, y además limitaciones de índole económica impiden su uso de manera masiva, así como la profundización en los estudios, que nos permita conocer aún más sobre sus mecanismos de acción. (22)

Las vías de administración son múltiples, pero la que predomina es la parenteral, sobre todo la intraperitoneal, las reacciones colaterales son diversas y aun no bien definidas desde una hipertermia no muy bien aceptada en Pediatría hasta la aparición de perturbaciones en la línea de células blancas de la sangre y muchas más. (23,24)

Teniendo en cuenta que las afecciones virales que atacan frecuentemente piel y mucosas aparecen en cifras considerables en las edades pediátricas, es por ello que hemos querido disminuir las reacciones adversas sobre todo la hipertermia, muy perjudicial en estos pacientes debido a que puede producir convulsión febril y nos vimos en la obligación de adoptar como forma terapéutica la modalidad tópica, más inocua y, por lo tanto, aceptable debido a las características de la generalidad de los pacientes que tratamos (25). La modalidad tópica tiene la ventaja que es más tolerada y a su vez más económica, otro de sus beneficios es que permite tratar al paciente de forma ambulatoria además de aumentar la inmunidad local en estos pacientes, lo que redundará en una contribución importante para atacar estas afecciones.

La terapéutica convencional se basa en el uso de antivirales, sobre todo del grupo del Aciclovir, que son inhibidores de bases nitrogenadas, a nivel del DNA, pero como es inespecífico afecta por igual a todas las células del organismo, trayendo

como consecuencia numerosos efectos adversos, sobre todo en la esfera hematológica y la Respuesta Inmunitaria. (26)

Debido a lo anterior expuesto, nos dimos a la tarea de realizar el presente trabajo en un grupo de pacientes de variadas edades, donde existe un elevado número de ellos en edades pediátricas, diagnosticados con afecciones virales de piel y mucosas, aplicando preparaciones de Interferón por vía tópica y midiendo sus respuestas tanto desde el punto de vista de las manifestaciones clínicas como de Laboratorio Clínico, sobre todo midiendo la inmunidad humoral, lo que nos da una idea general en su modo de acción empleando esta vía de administración.

MÉTODO

En el presente estudio se tomaron 362 pacientes con afecciones de piel y mucosas de origen viral, los cuales no habían resuelto el cuadro clínico con la terapéutica antiviral convencional y que en ese momento no estuvieran con algún tipo de tratamiento para las mismas por un período no menor de un año. A este grupo se le administró las diferentes preparaciones de interferón por vía tópica y constituyó el Grupo de Estudio, siendo las medias de las edades de 18,5 años. A otro grupo de 342 pacientes diagnosticados con las mismas afecciones virales de piel y mucosas, pero tratados con la terapéutica viral convencional, cuya media de edades osciló entre 17.7 años, se le dio continuación en el presente estudio conformando el Grupo Control.

Se prepararon diferentes preparaciones tópicas de Interferón que fueron desde colutorios y pomadas (no siendo objetivo de este trabajo su preparación) aplicándose según el tipo de afección, hasta un mes después de desaparecida la lesión.

Se siguieron varios criterios clínicos en ambos grupos como fueron mejoría de las manifestaciones clínicas sistémicas y locales, sobre todo la evolución mediante la observación de las lesiones en piel y mucosas, además se recogieron los antecedentes patológicos familiares y personales de enfermedades alérgicas. En ambos grupos se diagnosticaron las siguientes afecciones por orden de frecuencia: Herpes Simple Tipo I y II, Herpes Zoster, Condiloma Acuminado, Verruga Vulgar, Estomatitis y Aftas Bucales (que se evidenciaran que fueran de origen viral), en los casos de Herpes Simple Tipo I y II, Herpes Zoster y Condilomas Acuminados se emplearon pomadas que se aplicaron en forma de una capa fina (tres veces al día en las primeras 72 horas y posteriormente 1 vez al día hasta un mes después de desaparecidas las lesiones), en las Aftas y Estomatitis Virales se emplearon colutorios (tres veces al día en las primeras 72 horas y una vez al día hasta un mes después de desaparecidas las lesiones). En ambos grupos se tomó una muestra inicial antes del tratamiento y posteriormente a los 1, 3, 6, 12 meses y dos años después de iniciado el tratamiento, por un período de 10 años y se les realizaron las siguientes determinaciones de Laboratorio Clínico:

- Electroforesis de Proteínas. (Se midió sobre todo la fracción Gamma).
 - Niveles Séricos de IgG, IgM e IgA, (determinados por Inmunodifusión Radial Simple (IDRS), (INMUNOPLATE Radial Immunodifusión Test Kit Human IgG, IgM and IgA, Firma HYLAND Diagnostics Cooper Biomedicals, USA)(27).
 - Niveles séricos de IgE, (Sistema Ultramicroanalítico SUMA).
- Los resultados obtenidos se recogieron en tablas elaboradas al efecto y se procesaron por el test T mediante el programa estadístico SPSS 10.0 para Windows, con un nivel de significación estadístico $p= 0.05$.

RESULTADOS

En la Tabla No. 1 se puede apreciar las afecciones virales que se trataron en el Grupo Control y el Grupo de Estudio, se comparó la remisión en un periodo de más de seis años, al no aparecer lesiones de piel y mucosas así como otra sintomatología clínica. Podemos observar que en ambos grupos la afección que predominó fueron los Herpes simples Tipo I, siendo 124 casos estudiados para el Grupo Control, remitieron más de 6 años 66, para un 53 % en este grupo que se empleó la terapéutica antiviral convencional, sin embargo, en el Grupo de Estudio donde se empleó la vía tópica en este caso con pomadas preparadas al efecto, de 125 casos estudiados remitieron con más de 6 años 98 para un 78 %, lo mismo se puede apreciar para los Herpes Simples Tipo I y II, de 108 casos tratados en el grupo control, remitieron 65 para un 60 %, siendo en el Grupo de Estudio 110 casos los tratados, remitieron 82 para un 75 %. También en el herpes Zoster fueron tratados 33 pacientes, 7 remitieron para un 21 % con la terapéutica antiviral convencional, mientras en el grupo de estudio se trataron 33, remitiendo 12 para un 36 %. En el caso del Condiloma Acuminado de 20 pacientes tratados en el Grupo Control 5 remitieron para un 25 %, mientras que en el Grupo de Estudio de un total de 25 pacientes tratados, 11 remitieron para un 44 % y al apreciar lo sucedido con la Verruga Vulgar de 20 pacientes tratados, 6 remitieron para un 30 % mientras en el Grupo de estudio de 25 tratados, remitieron 11 para un 44 %. Todas las preparaciones terapéuticas empleadas en estas afecciones virales de piel y mucosas fueron en forma de pomadas. En el caso de la Estomatitis Viral de 19 pacientes tratados en el Grupo Control, 7 remitieron para un 37 %, mientras en el Grupo de Estudio de 21 casos estudiados 10 remitieron para un 48 %, siendo en el caso del Afta Bucal de Origen Viral para 19 casos tratados en el Grupo control remitieron 5, para un 26 %, mientras en el Grupo de estudio de 21 casos tratados, remitieron 9 para un 43 %. Las preparaciones terapéuticas utilizadas en este grupo fueron en forma de Colutorios.

Tabla No. 1
Comparación de los casos tratados en las distintas afecciones virales y la remisión de la sintomatología clínica en los Grupos de Estudio y Control.

Entidades	Grupo Control = 343			Grupo de Estudio n = 362		
	Casos Estudiado	Remisión (6 Años)	%	Casos Estudiados	Remisión (6 Años)	%
Herpes Simple Tipo I	124	66	53	125	98	78
Herpes Simple Tipo II	108	65	60	110	82	75
Herpes Zoster	33	7	21	33	12	36
Condiloma Acuminado	20	5	25	27	10	37
Verruga Vulgar	20	6	30	25	11	44
Estomatitis Viral	19	7	37	21	10	48
Afta Bucal de Origen Viral	19	5	26	21	9	43

Tiempo de Tratamiento: 10 años.

La Tabla No. 2 nos muestra la comparación de los resultados obtenidos en la evaluación de algunos parámetros de la Respuesta Inmunológica Humoral en el Grupo Control Tratado con la Terapéutica Antiviral Convencional, se realizó una comparación de medias, aplicándose el test T según el número de observaciones y los Grados de Libertad, se analizó la fracción gamma de la Electroforesis de Proteínas, los niveles séricos de los anticuerpos IgG, IgM e IgA por Inmunodifusión

Radial Simple (IDRS) y los niveles séricos de los anticuerpos IgE mediante el Sistema Ultramicroanalítico (SUMA). Como se puede apreciar los niveles que aumentaron significativamente desde el punto de vista estadístico fueron la fracción gamma de la Electroforesis de Proteínas, 10.10, mientras se registraron aumentos muy discretos de los niveles de Anticuerpos IgG, IgM e IgA medidos por Inmunodifusión Radial Simple (IDRS) así como los niveles de IgE medidos por el Sistema Ultramicroanalítico (SUMA) para un número de observaciones totales de 5 en el test T no significativo estadísticamente. Esto nos da una idea que la terapéutica antiviral convencional, basada fundamentalmente en el uso del Acyclovir por vía oral así como tópica, no genera ningún tipo de inmunidad local, por lo que considerando que el Acyclovir es un antiviral que inhibe las bases nitrogenadas a nivel del DNA, también su acción es inespecífica, pues actúa en las células infectadas por virus, como las normales y aquí no están exentas las células que participan en la Respuesta Inmunológica, de tal forma que se verá afectado su metabolismo de manera general, impidiendo la formación de sustancias como las Citoquinas, entre ellas los Interferones, de manera que se puede ver comprometida altamente la Respuesta Inmunológica, así como la Inmunidad Local, lo que ocasionaría un retardo en el proceso curativo y favorecería la expansión del agente viral, en un terreno falto de defensa, incluso una alteración del DNA en las células no infectadas por virus traería como consecuencia una respuesta inflamatoria no completa y un proceso de cicatrización prolongado o ausente, contribuyendo a la no remodelación del tejido de manera adecuada, así como la no producción de anticuerpos defensivos por alteración del DNA de las células involucradas en su adecuada producción, (34-6) lo más frecuente en estos pacientes es que aparezca la lesión en el mismo sitio de manera reiterativa, existiendo una remisión, que a veces es completa en algunos casos y en otros no, como se demostró en las afecciones estudiadas recogidas en la Tabla No.1. La acción inespecífica del Acyclovir sobre las poblaciones celulares llevaría a un detrimento de los elementos defensivos con la lógica influencia sobre la Inmunidad Local.

Tabla No. 2.
Comparación de los resultados obtenidos al evaluar algunos parámetros de la Inmunidad Humoral en el Grupo Control.

Parámetros	Medias		Test T
	Xo n= 343	X1 n= 343	
Fracción Gamma de la Electroforesis de Proteínas	0.97	1.20	10.10
Niveles Séricos de IgG (IDRS)	9.9	10.5	1.12
Niveles Séricos de IgM (IDRS)	1.63	1.30	1.64
Niveles Séricos de IgA (IDRS)	0.67	0.80	1.05
Niveles Séricos de IgE (SUMA)	142	152	1.26

Xo = Muestra Inicial. n- 1= 5= 5.05
X1= Muestra después del Tratamiento. p = 0.05
IDRS = Inmunodifusión Radial Simple.
SUMA = (Sistema Ultramicroanalítico).

Al observar la Tabla No. 3 podemos apreciar lo que sucede cuando se miden algunos parámetros relacionados con la Respuesta Inmunológica Humoral en el Grupo de Estudio. Al aplicar el test T para 5 observaciones vemos que las medias en la Electroforesis de Proteínas son más altas después del tratamiento con el Interferón por vía tópica para un valor de 3.84, muy discretamente significativo en el test T, mientras las medias de los valores de los niveles séricos de Anticuerpos

de la clase IgG medidos por Inmunodifusión Radial Simple (IDRS), son de 0.87 antes del tratamiento, para 22.5 después de comenzado, teniendo como resultado en el test T 11.47 siendo significativamente estadístico, ocurriendo lo mismo con los niveles séricos de IgM de 0.50 a 0.90, para un resultado en el test T de 39.51, así como los niveles de IgA, cuyas medias antes del tratamiento fueron de 0.40 alcanzando valores posterior al tratamiento de 4.24, para un resultado del test T altamente significativo de 77.3. Esto demuestra que se alcanza un nivel defensivo sistémico elevado, inducido por una elevación de la inmunidad local por la interacción del Interferón con las Citoquinas y el mismo como miembro predominante de ellas, así de actuar como un comunicador nuclear, elaborando la proteína antiviral en las células sanas, por aviso de las infectadas por virus, (33,34) también la acción del Interferón activando un grupo de mecanismos que son capaces de incidir de manera directa sobre la inmunidad local, incrementando de forma indirecta la sistémica, aquí se evidencia la ubicuidad del Sistema Inmunológico y su constitución como un todo dentro del resto de los sistemas que conforman el organismo. Debemos destacar que los niveles séricos de IgE medidos por el Sistema Ultramicroanalítico (SUMA), no da valores de medias más altos, sino discretamente más bajos y no existe una significación estadística significativa cuando se aplica el test T cuyo resultado es 4.9 para 5 observaciones realizadas.

Es interesante destacar el incremento notablemente significativo de la IgA, anticuerpo que desempeña un papel importantísimo en la defensa de piel y mucosas, (35, 36) conjuntamente con la IgG (37) y la IgM, (38) las células Plasmáticas productoras de anticuerpos se diferencian de las células B que son un tipo de linfocito derivado del precursor común linfoide, (39) que se encuentran en todas las membranas basales de todos los órganos y tejidos del organismo, (39) de manera que si comparamos todo lo que ocurre en los eventos que integran el Ciclo Celular, regulado por el Genoma y en última instancia por el DNA (40) esto hace que exista un equilibrio entre apoptosis y mitosis, teniendo en cuenta que los virus que producen estas afecciones son de un efecto apoptótico y a veces se integran al DNA de la célula sana, se puede afectar el Ciclo Celular y, por ende, ocurrir una necrosis del tejido afectado, prevenible por este aumento de la Inmunidad local inducido por el Interferón como Citoquina (41). Esto redundaría en una respuesta inflamatoria con un proceso de cicatrización más completo y, por ende, una remisión más prolongada, demostrado porque las lesiones no salen en el mismo lugar que salió la primaria y los períodos de remisión son más prolongados, incluso en algunos casos de no remisión, quiere decir que es más efectiva la vía de administración tópica desencadenando mecanismos y eventos celulares que propicien que la inmunidad local potencie la sistémica y viceversa, incrementando progresivamente una y otra y, por lo tanto, aumentando los mecanismos de defensa involucrados en la Respuesta Inmunológica. Si apreciamos lo que sucede en la Tabla No. 1, podemos observar que la remisión en más de 6 años es mayor en el Grupo de Estudio. Durante el período que empleamos la terapéutica por vía tópica no se reportaron reacciones colaterales en el Grupo de Estudio, siendo la mejoría apreciable a partir de las 48 a 72 horas de comenzado el tratamiento y lo mismo en forma de pomada que colutorios, siendo observado en las primeras 24 horas de tratamiento un empeoramiento de la lesión y las manifestaciones clínicas que comienza a declinar a partir de las 48 horas a 72 horas de comenzado el tratamiento.

Aquí se pone de manifiesto que el contacto del Interferón directamente con la lesión favorece que los mecanismos involucrados en la respuesta Inmunológica se desencadenen más rápido y se produzca una respuesta inflamatoria rápida y eficaz, donde participen todas las Citoquinas incluyendo el propio Interferón que forma parte de ellas, esto también induce que mecanismos que no están activados y no se expresan correctamente conlleven a un feliz término, aunque ocurra una respuesta

inflamatoria con un completamiento de la etapa de cicatrización y expresión de las selectinas, integrinas y caderinas. (28,29)

La vía de administración es un factor importante a tener en cuenta cuando se trate estas afecciones, debido a que la infección por estos virus, sobre todo los Herpes Simples Tipo I y II, así como el Herpes Zoster, son infecciones virales abortivas, (30) que se ponen de manifiesto generalmente favorecidas por un evento que haga que ocurra una disminución de la Inmunidad Local, como infecciones, estrés, administración de medicamentos y otros factores, (31) que favorezcan el inicio de las manifestaciones clínicas así como la lesión, (32) de manera que la administración tópica contribuye en un elevado por ciento a la mejoría de estas entidades.

Lo que demuestra esta tabla es que una mejoría de la Inmunidad Local hace que indirectamente la Inmunidad Sistémica también mejore estableciéndose un mecanismo de retroalimentación entre ambas, incrementando la activación de las distintas subpoblaciones celulares que forman parte de los Linfocitos T, (33) por una mejora en la presentación antigénica, así como la formación de Anticuerpos Humorales específicos, (34) tanto por el Mecanismo de Colaboración Celular entre células T y B, (35) así como por la presentación de macrófagos y Células Dendríticas de forma directa a las células B, (36) todo esto incrementado por las Citoquinas, (37) así como la regulación por parte de los dos Tipos de Interferones de la activación de Integrinas, Selectinas y Caderinas, (38) conformando todo lo anterior expuesto la Respuesta Inflamatoria, (39) de la cual depende que se lleve a cabo una Respuesta Inmunológica eficiente y adecuada sobre este agente etiológico.

Tabla No. 3.
Comparación de los resultados obtenidos al evaluar algunos parámetros de la Inmunidad Humoral en el Grupo de Estudio.

Parámetros	Medias		Test T
	Xo n= 362	X1 n= 362	
Fracción Gamma de la Electroforesis de Proteínas	0.87	1.20	3.84
Niveles Séricos de IgG (IDRS)	0.87	22.5	11.7
Niveles Séricos de IgM (IDRS)	0.50	0.90	39.51
Niveles Séricos de IgA (IDRS)	0.40	4.24	77.3
Niveles Séricos de IgE (SUMA)	200	180	4.9

Xo = Muestra Inicial. n- 1= 5= 3.79

X1= Muestra des pues del Tratamiento. p = 0.05

IDRS = Inmunodifusion Radial Simple.

SUMA = (Sistema Ultramicroanalítico).

La Tabla No. 4 muestra los antecedentes Patológicos Familiares y Personales tanto del Grupo Control, como el Grupo de Estudio, de manifestaciones alérgicas (Asma Bronquial, Fiebre del Heno, Dermatitis Atópicas y manifestaciones Atópicas en general), como se puede apreciar en el Grupo Control de un tamaño muestral n = 343, sólo 75 pacientes reportaron Antecedentes Patológicos Familiares de manifestaciones alérgicas y 87 Antecedentes Patológicos Personales de estas

mismas afecciones, para un total de 162, constituyendo un 22.97 % del total de pacientes que conforman este grupo, en el caso del Grupo de Estudio n= 362, 71 pacientes reportaron Antecedentes Patológicos Familiares de manifestaciones alérgicas y 82 manifestaron Antecedentes Patológicos Personales de estas mismas entidades lo que hicieron un total de 315 para un 21.70 %, lo cual como se puede apreciar no evidenció ninguna diferencia entre un grupo y otro, siendo así que en ambos grupos se recogieron 146 pacientes con Antecedentes Patológicos Familiares y 169 con Antecedentes Patológicos Personales, para un total de 315 y un 44.6 %, un total de 705 pacientes estudiados en ambos grupos. Esto confirma que no se puede explicar un factor alérgico implicado en la Respuesta Inmunológica de estos pacientes, pero sí un papel mediático de la IgE en la respuesta Inflamatoria, sobre todo en el proceso de reparación así como defensivo a nivel local, (40,41) liberando los metabolitos del Ácido Araquidónico por ambas vías (42) y el papel de las Prostaglandinas, sobre todo la E2, (43) lo que explicaría el papel del Interferón de forma general como Inductor-regulador y modulador de la Respuesta Inmunológica Local y su repercusión sobre la Sistémica y viceversa, contribuyendo al período de remisión prolongado y aumentando la resistencia de las células afectadas y el tejido adyacente.

Tabla No. 4
Antecedentes Patológicos Familiares y Personales del Grupo Control y el Grupo de Estudio.

Muestra	APF	APP	Total	Porcentaje %
Grupo Control n = 343	75	87	162	22.97
Grupo Estudio n = 362	71	82	153	21.70
Total n = 705	146	169	315	44.6

APF: Antecedentes Patológicos Familiares.
 APP: Antecedentes Patológicos Personales.

Por ultimo, quisiéramos referirnos a la aparición de las reacciones adversas en este tratamiento, en los 10 años que aplicamos el Interferón por vía tópica no se reportó ninguna reacción colateral local, sistémica o ambas simultáneamente, relacionada con este tratamiento por parte de los pacientes comprendidos en el Grupo de Estudio. Algo a señalar es el aumento significativo o algo significativo de la Fracción Gamma de la Electroforesis de Proteínas. Como se puede evidenciar puede existir un aumento de ella relacionada en parte a la Respuesta Inmunológica, ya que en esa fracción corren las Inmunoglobulinas, pero también corren proteínas de fase aguda de la respuesta Inflamatoria, enzimas encargadas del proceso reparador, elementos del Sistema del Complemento y otras moléculas más, por lo que es un parámetro indirecto para establecer algún tipo de comparación. Es conocido que la administración Parenteral del Interferón trae como consecuencia una hipertermia, debido a su acción pirógena sobre el centro termorregulador del Hipotálamo, que si se administra un Antipirético de cualquier tipo, no se activan en su totalidad todos los mecanismos relacionados con esta Citoquina (44). En el caso de los Pacientes Pediátricos éste es un inconveniente ya que corren el peligro de sufrir de Convulsión Febril, y no es conveniente su administración salvo en casos muy precisos y como última alternativa terapéutica, también se han referido reacciones adversas relacionadas con hepatotoxicidad y nefrotoxicidad, además de ser teratogénico. Con la vía de administración tópica no se corre ese riesgo, ya que se eliminan estos efectos colaterales y la hace más aceptable por parte de los pacientes.

CONCLUSIONES

- Se logró una remisión de los síntomas así como una curación más rápida en los pacientes del Grupo de Estudio, donde se aplicó el Interferón por vía tópica comparados con los del Grupo Control, donde se mantuvo la terapéutica antiviral convencional para estas afecciones de Piel y Mucosas.
- Cuando se evaluaron algunos parámetros relacionados con la Respuesta Inmunológica Humoral en los Pacientes que constituyeron el Grupo Control, se pudo comprobar que las medias, antes y después del tratamiento de la Fracción Gamma de la Electroforesis de Proteínas, fue la única que aumentó después del tratamiento con la terapéutica antiviral convencional, no ocurriendo lo mismo con la Dosificación de IgG, IgM e IgA séricas, las cuales fueron medidas por Inmunodifusión Radial Simple (IDRS), el comportamiento fue el mismo para la Dosificación de IgE Sérica por el Sistema Ultarmicroanalítico (SUMA), cuando se aprecian los valores obtenidos por el test T para 5 observaciones, se vio que la única significativa desde el punto de vista estadístico fue la Fracción Gamma de la Electroforesis de Proteínas, mientras que el resto de las mediciones no fueron estadísticamente significativas.
- Al evaluar los parámetros relacionados con la Respuesta Inmunológica Humoral en el Grupo de Estudio, cuando se comparan las medias antes y después del tratamiento con el Interferón por Vía Tópica, se puede observar un discreto aumento en la Fracción Gamma de la Electroforesis de Proteínas, mientras que la medición de las concentraciones séricas de IgG, IgM e IgA, determinadas por Inmunodifusión Radial Simple (IDRS) fueron mucho más altas que en las muestras antes del tratamiento, sin embargo, la determinación de IgE Sérica por el Sistema Ultarmicroanalítico (SUMA) se mantuvo aparentemente igual, cuando se evalúan estos resultados en el test T, para 5 observaciones, los valores de las concentraciones de IgG, IgM e IgA posterior al tratamiento fueron mucho más altas que la muestra inicial, no ocurriendo con la dosificación de IgE, la cual no fue significativa desde el punto de vista estadístico.
- Cuando se analizan los Antecedentes Patológicos Personales y Familiares de manifestaciones Alérgicas en el Grupo Control y el Grupo de Estudio, se puede apreciar que en ambos los por cientos fueron bajos. De los pacientes en ambos grupos, sólo 315 refirieron antecedentes patológicos de manifestaciones alérgicas, para un 44 % de pacientes estudiados en total n = 705, lo que nos confirma que la dosificación de IgE sérica no está relacionada con la Respuesta Alérgica, sino vinculada a la Respuesta Inflamatoria generada por la acción del Interferón sobre los mecanismos de respuesta.
- La aplicación del Interferón por vía tópica es más tolerable, económica y con reacciones adversas nulas, influyendo en un aumento de la Inmunidad Local e indirectamente sobre la Sistémica, lo que beneficia al paciente y constituye una alternativa terapéutica más para el tratamiento de afecciones virales de piel y mucosas.

RECOMENDACIONES

- Tratar de valorar este tratamiento con pruebas de laboratorio que evalúe la Inmunidad Celular.
- Valorar otras vías de administración y comparar su comportamiento en estas afecciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Isaacs A, Lidermann J. Virus Interference I. The Interferon. Proc Natl Acad Sci. 1957; 147:258.
2. Vilcek J, De Mayer E. Interferons and the Immune System. Amsterdam: Elsevier; 1984. p.1-268.
3. Zlotnik A, Yoshie O. Chemokines: a new classification system and their role in immunity. Immunity. 2000; 12: 121-7.
4. Yoshie O, Imai T, Nomiya H. Chemokines in immunity. Adv Immunol. 2001; 78:57-110.
5. Vandlen R, Diehl LJ, Skelton N, Kim HS. Cutting edge: novel human dendritic cell-and monocyte-attracting chemokine-like protein identified by fold recognition methods. J Immunol. 2006; 176: 2069-73.
6. Gómez I, Gómez E, Conde S, Maganto E, Navio S, Allona A. Infección por Papilloma virus en el hombre. Estado actual. Actas Urol Esp. 2005; 29: 365-72.
7. De Clercq E. Therapeutic potential of Cidofovir (HPMPC, Vistide) for the treatment of DNA virus infections. Acad Geneesk Belg. 1996; 58(1): 19-47.
8. Xiong X, Smith JL, Chen MS. Effect of incorporation of cidofovir into DNA by human cytomegalovirus DNA polymerase on DNA elongation. Antimicrob Agents Chemother. 1997; 41(3): 594-9.
9. Ho HT, Woods KL, Bronson JJ, De Boeck H, Martin JC, Hitchcock MJ. Intracellular metabolism of the antiherpes agent (S)-1-[3-hydroxy-2-(phosphonylmethoxy)propyl]cytosine. Mol Pharmacol. 1992; 41(1): 197-202.
10. Rice GPA. Neutralizing antibodies to interferon beta: what they do mean? International Symposium on the use of Betaferon in the treatment of relapsing- remitting Multiple Sclerosis. Berlin. Germany; 1998
11. Baron S, Tyring SK, Fleischmann WJ. The Interferon: mechanism of action and clinical applicatios. JAMA. 1991; 266: 375-83.
12. McDonnell JM, McDonnell PJ, Sun W. Human papillomavirus DNA in tissues and ocular surface swabs of patients with conjunctival epithelial neoplasia. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1992; 33: 184-9.
13. Mcleish W, Pflugfelder SC, Crouse C. Interferon treatment of herpetic keratitis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. Am J Ophthalmol. 1990; 109: 93-5.
14. Guyer DR, Tiedman J, Yannuzzi L. Interferon associated retinopathy. Arch Ophthalmol. 1993; 111: 350-6.
15. Valerie A. Anterior ischemic optic neuropathy secondary to Interferon alpha. Arch Ophthalmol. 1995; 113: 1.041-4.
16. Johnson JA, Gangemi JD. Selective inhibition of human papillomavirus-induced cell proliferation by (S)-1- [3-hydroxy-2-(phosphonylmethoxy)propyl]cytosine. Antimicrob Agents Chemother. 1999; 43(5): 1198-205.
17. Andrei G, Snoeck R, Piette J, Delvenne P, De Clercq E. Antiproliferative effects of acyclic nucleoside phosphonates on human papillomavirus (HPV)-harboring cell lines compared with HPV-negative cell lines. Oncol Res. 1998; 10(10): 523-31.
18. Andrei G, Snoeck R, Piette J, Delvenne P, De Clercq E. Inhibiting effects of cidofovir (HPMPC) on the growth of the human cervical carcinoma (SiHa) xenografts in athymic nude mice. Oncol Res. 1998; 10(10): 533-9.
19. Karp CL, Moore JK, Rosa RH Jr. Treatment of conjunctival and corneal intraepithelial neoplasia with topical interferon alpha-2b. Ophthalmology. 2001; 108: 1093-8.

20. Schechter BA, Schrier A, Nagler RS, Smith EF, Velasquez GE. Regresión of presumed primary conjunctival and corneal intraepithelial neoplasia with topical interferon alpha a-2b. *Cornea*. 2002; 21: 6-11.
21. Boehm MD, Huang AJ. Treatment of recurrent corneal and conjunctival intraepithelial neoplasia with topical interferon alpha-2b. *Ophthalmology*. 2004; 111: 1755-61.
22. Schaerli P, Ebert L, Willimann K, Blaser A, Roos RS, Loetscher P, Moser B. A skin-selective homing mechanism for human immune surveillance T cells. *J Exp Med*. 2004; 199: 1265-75.
23. Ebert LM, Meuter S, Moser B. Homing and function of human skin gammadelta T cells and NK cells: relevance for tumor surveillance. *J Immunol*. 2006;176: 4331-6.
24. Chensue SW, Lukacs NW, Yang TY, Shang X, Frait KA, Kunkel SL. Aberrant in vivo T helper type 2 cell response and impaired eosinophil recruitment in CC chemokine receptor 8 knockout mice. *J Exp Med*. 2001; 193: 573-84.
25. Zou Y, Kottmann A, Kuroda M, Taniuchi I, Littman D. Function of the chemokine receptor CXCR4 in haematopoiesis and in cerebellar development. *Nature*. 1998;393: 595-600.
26. Breitfeld D, Ohl L, Kremmer R, Ellwart J, Sallusto F, Lipp M. Follicular B helper T cells express CXC chemokine receptor 5, localize to B cell follicles and support immunoglobulin production. *J Exp Med*. 2000;192:1545-52.
27. Doitsidou M, Reichman-Fried M, Stebler J, Kopranner M, Dorries J, Meyer D. Guidance of primordial germ cell migration by the chemokine SDF-1. *Cell*. 2002;111: 647-59.
28. Knaut H, Werz C, Geisler R, Nusslein-Volhard C. A zebrafish homologue of the chemokine receptor CXCR4 is a germ cell guidance receptor. *Nature*. 2003;421: 279-82.
29. DeVries ME, Kelvin AA, Xu L, Ran L, Robinson J, Kelvin DJ. Defining the origins and evolution of the chemokine/chemokine receptor system. *J Immunol*. 2006;176: 401-15.
30. Robertson H. Two large families of chemoreceptor genes in the nematodes *Caenorhabditis elegans* and *Caenorhabditis briggsae* reveal extensive gene duplication, diversification, movement, and intron loss. *Genome Res*. 1998;8: 449-63.
31. Nijakshin AM, Mechetina LV, Alabyev BY, Taranin AV. Identification of an IL-8 homolog in lamprey (*Lampetra fluviatilis*): early evolutionary divergence of chemokines. *Eur J Immunol*. 1999; 29: 375-82.
32. Tran PB, Miller RJ. Chemokine receptors: signposts to brain development and disease. *Nat Rev Neurosci*. 2003; 4: 444-55.
33. Zlotnik A. Chemokines in neoplastic progression. *Semin Cancer Biol*. 2004;14: 181-5.
34. Balabanian K, Lagane B, Infantino S, Chow KY, Harriague J, Moepps B. The chemokine SDF-XCL12 binds to and signals through the orphan receptor RDC1 in T lymphocytes. *J Biol Chem*. 2005;280: 35760-6.
35. Infantino S, Moepps B, Thelen M. Expression and regulation of the orphan receptor RDC1 and its putative ligand in human dendritic and B cells. *J Immunol*. 2006;176: 2197-2207.
36. Delperio JA, Keane MP, Burdick MD, Lynch JP, Xue YY, Li K. Critical role for CXCR3 chemokine biology in the pathogenesis of bronchiolitis obliterans syndrome. *J Immunol*. 2002;169:1037-49.
37. Lasagni L, Francalanci M, Annunziato F, Lazzeri E, Giannini S, Cosmi L. An alternatively spliced variant of CXCR3 mediates the inhibition of endothelial cell growth induced by IP-10, Mig, and I-TAC, and acts as functional receptor for platelet factor 4. *J Exp Med*. 2003;197:1537-49.

38. Morales J, Homey B, Vicari AP, Hudak S, Oldham E, Hedrick J. CTACK, a skin-associated chemokine that preferentially attracts skin-homing memory T cells. *Proc Natl Acad Sci.* 1999;96:1440-5.
39. Yoshida T, Imai T, Takagi S, Nishimura M, Ishikawa I, Yaoi T. Structure and expression of two highly related genes encoding SCM-1/human lymphotactin. *FEBS Lett.* 1996;395:82-8.
40. Yoshida T, Imai T, Kakizaki M, Nishimura M, Takagi S, Yoshie O. Identification of single C motif-1/lymphotactin receptor XCR1. *J Biol Chem.* 1998;273:16551-4.
41. Vassileva G, Soto H, Zlotnik A, Nakano H, Kakiuchi T, Hedrick JA. The reduced expression of 6Ckine in the PLT mouse results from the deletion of one of two 6Ckine genes. *J Exp Med.* 1999;190:1183-8.
42. Guigo R, Dermitzakis E, Agarwal P, Ponting C, Parra G, Reymond A. Comparison of mouse and human genomes followed by experimental verification yields an estimated 1,019 additional genes. *Proc Nat Acad Sci.* 2003;100: 1140-5.
43. Waterston RH, Lindblad-Toh K, Birney E, Rogers J, Abril JF, Agarwal P. Initial sequencing and comparative analysis of the mouse genome. *Nature.* 2002;420:520-62.
44. Baron S, Tying SK, Fleischmann WJ. The Interferon: mechanism of action and clinical applicatios. *JAMA.* 1991; 266:1.375-83.

SUMMARY

The Interferon is a group of proteins, produced mainly against a viral stimulus; it also favors and promotes other immunologic mechanisms and that is why it is considered a cytokine, being its most frequent use, therapeutic, mainly in diseases of suspected viral origin. Since it was discovered in 1957, it has been therapeutically used in affections of suspected viral origins and cancer, being more limitedly used as a stimulator of the Immunological System. In our work we had a study group composed by 362 patients, who received Interferon by topical way, compared to a control group of 343 patients treated with conventional therapy during 10 years. Both groups were diagnosed with various viral affections of the skin and the mucous membrane. They were treated during 10 years, taking a sample before the treatment began and at the end of the 1st, 3rd, 6th, 12th months and the 2nd year after the beginning of the treatment. Some parameters of the immunologic answer were compared, detecting in the study group an increase of the Systemic Humoral Immunity, a remission of the more-than-6-years symptoms and few side effects.

MeSH:

INTERFERON- ALPHA/therapeutic use
INTERFERON-ALPHA/inmunology
HERPES SIMPLEX/drug therapy
CONDYLOMATA ACUMINATA/drug therapy
HERPES ZOSTER/drug therapy
STOMATITIS, APHTHOUS/drug therapy
ANTIBODY FORMATION
ANTIVIRAL AGENTS
HUMANO

COMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Castro Castro ZE. Uso del Interferón Alfa en enfermedades virales por vía tópica. Rev méd electrón[Seriada en línea] 2007; 29(6). Disponible en URL: <http://www.cpimtz.sld.cu/revista%20medica/ano%202007/vol6%202007/tema.11.htm> [consulta: fecha de acceso]