

PRESENCIA DE VIRUS DEL HERPES Y DE COXSACKIE EN EL EXUDADO BUCOFARINGEO DE NIÑOS SANOS Y ENFERMOS *

DR. JOSÉ SOSA-MARTÍNEZ, DR. JUAN
RUIZ GÓMEZ, Q. F. B. RAQUEL M. SO-
SA, Q. B. P. LUIS A. LARIOS Y DR.
MANUEL ZÚÑIGA.**

EL CONOCIMIENTO de que los gérmenes patógenos que se encuentran normalmente en la boca son frecuentemente la causa de diversas enfermedades ha motivado conocer la variedad de la flora microbiana tanto en el estado de salud como en el de enfermedad. La presencia de estos agentes en la boca se podría explicar fundamentalmente por 3 razones que serían: a) los gérmenes se han implantado en la cavidad y se reproducen sin causar lesiones clínicamente perceptibles manteniéndose en un estado de comensalismo; y de manera semejante, se encuentran en tal estado en otras estructuras anatómicas que se comunican a la boca, b) los gérmenes se encuentran produciendo manifestaciones clínicas ya en la boca o en las estructuras anteriormente mencionadas (Burnett y Scherp, 1957; Shafer, Hine y Levy, 1958), y c) los microorganismos se aíslan del exudado bucofaringeo por concentrarse selectivamente en el tejido linfático (anillo de Waldeyer) como sucede con el poliovirus y los adenovirus.

Sin embargo, se ha encontrado que debido a la amplia distribución de los virus y a su presencia en diferentes afecciones, es difícil valorar su papel etiológico en una enfermedad o en un síndrome. Entre las infecciones más comunes

* Trabajo de ingreso del Dr. José Sosa Martínez a la Academia Nacional de Medicina, leído el 9 de noviembre de 1960.

** División de Investigación Biológica, Industria Nacional Químico Farmacéutica, Tecoyotitla 412, México 20, D. F.

de la boca se citan las producidas por los virus del herpes y de Coxsackie. El primero produciendo la enfermedad denominada gingivostomatitis herpética, y el segundo la llamada herpangina. En estudios de otros autores se llamó la atención sobre lo común de éstas infecciones en la niñez, y además, sobre la posibilidad de encontrar estos virus en estado de salud (Huebner *et al.*, 1951; Bud-dingh *et al.*, 1953). Pero si bien estos dos virus, del herpes y de Coxsackie, aislados de la boca de niños sanos y enfermos tienen un papel determinado en la patología bucal, como ya se ha expresado, es interesante hacer notar que son además la causa de otras muy variadas manifestaciones patológicas que constituyen síndromes o enfermedades. Al virus del herpes se le puede encontrar produciendo una serie de manifestaciones clínicas. Las formas más comunes son los llamados "fuegos" o "fogazos" que son grupos de pequeñas vesículas que aparecen particularmente en los labios, alrededor de la boca y en la boca misma, y que, por lo general, son formas recidivantes que se presentan con mayor frecuencia en los adultos. En los niños es común encontrar la llamada gingivostomatitis herpética que suele ser la forma más común de primoinfección, aunque en algunas ocasiones las manifestaciones clínicas de la infección son en forma de vulvovaginitis o de queratoconjuntivitis o sobre cualquier parte de los tegumentos, denominándose genéricamente herpes simple. En la actualidad se piensa que la llamada "estomatitis de las trincheras" o gingivostomatitis de Vincent, cuya etiología era atribuida a la asociación fusospirilar, obedece a una manifestación de la infección por virus del herpes (Blank y Rake, 1955). Otra importante es aquella que aparece como complicación del eczema infantil y a este síndrome se le conoce como erupción variceliforme de Kaposi. En otras ocasiones se le ha encontrado produciendo el herpes visceral de los lactantes (Zuelzer y Stulberg, 1952), enfermedad grave y mortal que se caracteriza por producción de lesiones necróticas en los órganos internos. Con frecuencia aparecen lesiones cutáneas como resultado de una reactivación del virus provocada por sección de la raíz sensitiva del trigémino (Carton y Kilbourne, 1952) o por la fiebre artificial (Keddie, Rees y Epstein, 1941). Se le ha encontrado como agente causal de encefalitis por otros investigadores (Smith, Lennette y Reames, 1941; Draheim y de Rodaniche, 1952; Ginder y Whorton, 1951; Haymaker, 1949) y en varios otros tipos de manifestaciones (Scott *et al.*, 1952).

Refiriéndonos a los virus de Coxsackie, la variedad de enfermedades con las cuales se les relaciona (Hodes, 1960) amerita hacer una breve exposición, aunque su aislamiento no necesariamente indica una infección con manifestaciones patológicas aparentes. El virus de Coxsackie fue aislado en 1947 por Dalldorf y Sickles (1948) de dos niños que presentaban poliomiелitis parálitica, lo cual dio lugar a que se considerase que el virus tenía alguna relación con esta enfermedad. Este aislamiento fue de trascendental importancia ya que inició el descubrimiento de una serie de virus entéricos cuyas manifestaciones clínicas

eran desconocidas en muchas ocasiones. En un principio se las trató de relacionar con la poliomielitis y posteriormente se pudo demostrar que jugaba un papel etiológico fundamental en otros padecimientos, y así por ejemplo, unos años después de este descubrimiento, Curnen, Shaw y Melnick (1949) encontraron que el síndrome conocido como meningitis aséptica era debido al virus de Cocksackie tipo B y que en estos casos el virus se podía aislar del líquido cefalorraquídeo de los enfermos. Este descubrimiento vino en cierto modo a revolucionar el concepto sobre algunas enfermedades infecciosas y, sí por ejemplo, se pudo determinar que muchos de los casos que se consideraban clínicamente como poliomielitis no paralítica estaban constituidos por el síndrome de meningitis aséptica producida por virus de Cocksackie tipo B. Años después, Huebner y colaboradores (1951) demostraron que la enfermedad conocida como herpangina descrita en 1924 por Zahorsky (1924) era producida por virus de Cocksackie tipo A, enfermedad que se presenta en verano y que se manifiesta principalmente por vesículas en el velo del paladar, en sus pilares y en la rinofaringe, acompañada frecuentemente por fiebre y que por lo general tiene una evolución corta y benigna. Posteriormente Javett y colaboradores (1956) demostraron que el virus de Cocksackie tipo B es una de las causas de la miocarditis del recién nacido y que en ocasiones esta enfermedad se puede presentar en forma epidémica.

Consecuentemente, conociendo lo frecuente que son en nuestro medio las estomatitis en los niños, se pensó que era de interés hacer un estudio sobre la flora viral de la boca de niños sanos y de niños con lesiones en la mucosa bucofaringea, lo cual contribuiría al conocimiento de la etiología de estas infecciones.

MATERIAL Y MÉTODO

Niños estudiados. Se estudiaron 113 niños de 0 a 5 años de edad, de ambos sexos, que asistieron a consulta al Dispensario Santo Tomás, ubicado en la colonia llamada Actipan, enclavada en la Ciudad de México. En este dispensario se atienden a niños que por lo general viven en esa área, siendo los residentes de situación socioeconómica muy baja. El estudio de los niños fue llevado a cabo en los meses de marzo a julio de 1960. Se estudiaron todos los niños de primera consulta. A cada uno de ellos se le hizo historia clínica, y toma de muestras de exudado bucofaringeo.

Muestras de exudado bucofaringeo. Las muestras se recogieron con hisopos estériles tanto de las lesiones de la mucosa oral como de exudado bucofaringeo y se introdujeron en tubos conteniendo 1 ml de medio de Melnick, que está constituido por una solución amortiguadora con hidrolizado de lactoalbúmina y suero inactivado de caballo al 10%, y con pH de 7.5. Para el estudio virológico se mezclaron las muestras de un mismo niño y se agregaron 1 000 unidades de penicilina y 5 000 microgramos de estreptomycin por ml. De las muestras

de cada niño se hicieron cuatro alícuotas que sirvieron posteriormente para inocular cuatro huéspedes diferentes: ratones recién nacidos, cultivo de riñón de conejo, cultivo de riñón de mono *cynomolgus* y cultivo de células HeLa.

Inoculación de ratones. Utilizáronse ratones de 0 a 2 días de edad, inoculando una camada por muestra. La inoculación fue hecha a cada uno de los ratones recién nacidos por dos vías: la intracerebral con 0.01 ml y la intraperitoneal con 0.03 ml. Los ratones se examinaron a diario investigando síntomas anormales. En los casos de sospecha de cualquier afección, los ratones se sacrificaron por inhalación de éter, se recogieron los cerebros, músculos de la pelvis y de las extremidades posteriores, se trituraron conjuntamente y con esta suspensión se inocularon nuevos animales de igual edad y por las mismas vías. En todos los casos se practicó una minuciosa observación tratando de identificar los síntomas de los animales.

En la investigación de las características de las cepas aisladas se utilizaron ratones jóvenes de 3 a 6 semanas de edad inoculándolos por vía intracerebral con 0.03 ml de la suspensión al 10% de cerebros y músculos de los ratones recién nacidos afectados. Estos ratones adultos fueron también observados diariamente para determinar cualquier alteración en su comportamiento. Cuando los animales presentaron síntomas se recogió el cerebro y se volvió a inocular a otros ratones. En los casos negativos los ratones se observaron por 21 días.

Cultivo de tejidos. Utilizáronse 3 tipos de cultivo de tejidos y que fueron: riñón de conejo, riñón de mono *cynomolgus* y células HeLa.

El riñón de conejo y el riñón de mono fueron tratados separadamente por los medios clásicos de tripsinización, cuya técnica es revisada por Melnick (1956). Después de observar un desarrollo celular satisfactorio, fueron inoculados con 0.1 ml de la alícuota de la muestra original de exudado bucofaríngeo, utilizando 3 tubos por muestra.

Las células HeLa, que tienen la peculiaridad de poder ser propagadas en serie, fueron inoculadas de igual manera. Los tubos de cultivo celular en general fueron examinados al quinto y al décimo día.

Identificación de las cepas. La identificación de las cepas de virus se efectuó por cuatro métodos:

a) Por la observación clínica de los ratones recién nacidos y de los ratones adultos inoculados.

b) Por las alteraciones patológicas de los animales afectados, principalmente de músculo, cerebro, grasa parda y corazón en los ratones recién nacidos y de cerebro de los ratones adultos, así como de los cultivos de tejidos mencionados.

c) Por el estudio del espectro de patogenicidad sobre los diferentes huéspedes.

d) Por su resistencia a ser inactivados por éter etílico.

e) Por neutralización con sueros específicos. El suero antiherpes fue preparado en cobayos utilizando la técnica descrita por Sosa-Martínez y Lennette (1955).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Virus aislados. Considerando la más amplia diversidad de virus que pudieran aislarse del exudado bucofaríngeo, se utilizaron para el primocultivo los 4 diferentes huéspedes ya mencionados. Cuando en alguno de estos medios se obtuvo la impresión de haber aislado un agente patógeno entonces se procedió a hacer pases a los otros medios para explorar tanto el espectro de patogenicidad como el tipo de lesiones producidas en cada medio de propagación. Así pues, se tuvo oportunidad, en primer lugar, de probar la sensibilidad de los medios mencionados al aislamiento de virus a partir de productos naturales de niños infectados, y en segundo lugar, fue posible conocer el comportamiento de cada cepa en los demás medios virológicos de cultivo.

Todas las cepas aisladas en el presente estudio pertenecieron únicamente a cualquiera de dos grupos de virus que fueron: a) virus del herpes, y b) virus de Cocksackie. La serie de pruebas utilizadas para la identificación de estos virus se presentan en los cuadros 1 y 2, que integran el criterio para la identificación de estos virus según Dalldorf (1950), Godman, Bunting y Melnick (1952), Scherrer y Syverton (1954), Sosa-Martínez, Gutiérrez-Villegas y Sosa (1955) y Scott (1956).

Aislamiento e identificación de los virus en diferentes huéspedes. La inoculación en diferentes huéspedes de las muestras de exudado bucofaríngeo de 113 niños permitió el aislamiento de 14 cepas de virus del herpes y 5 cepas de virus de Cocksackie. Para el caso del virus del herpes, el ratón recién nacido constituyó el huésped más susceptible, pues mientras que las 14 cepas fueron aisladas en este animal, en cultivo de riñón de conejo solamente se aislaron 6 cepas, que también se aislaron en ratón recién nacido (cuadro 3). En cultivo de células HeLa se aislaron 3 cepas y ninguna se logró aislar en cultivo de riñón de mono *cynomolgus*. De igual manera, para el caso del virus de Cocksackie, las 5 cepas fueron aisladas únicamente en ratón recién nacido.

Los cultivos de riñón de conejo dieron excelente resultado como una prueba complementaria en la diferenciación de los virus del herpes y de Cocksackie, ya que el primero produce un característico efecto citopatogénico en éstos cultivos. De igual manera, el ratón adulto permitió tener una prueba adicional ya que es infectado por el virus del herpes con bastante regularidad y además no es susceptible al virus de Cocksackie. Las células HeLa mantenidas en nuestro laboratorio no fueron muy susceptibles al virus del herpes, a diferencia de los resultados comunicados por otros investigadores (Lennette y van Allen, 1957).

CUADRO 1

RESULTADOS DE LAS PRUEBAS UTILIZADAS EN LA IDENTIFICACIÓN
DEL VIRUS DEL HERPES SIMPLE

<i>Prueba</i>	<i>Resultado</i>	<i>Síntomas y lesiones histológicas</i>
Inoculación del ratón recién nacido.	+	Encefalitis: irritabilidad, temblores, letargia, desnutrición, cianosis. Muerte.
Inoculación del ratón adulto.	+	Encefalitis: irritabilidad, ataxia locomotriz, convulsiones, arqueado del dorso. Muerte.
Inoculación de células cultivadas de riñón de conejo.	+	Degeneración granulosa citoplásmica, células globosas, células gigantes multinucleadas, corpúsculos de inclusión intranucleares. Citolisis.
Inoculación de células HeLa.	+	Reducción del tamaño celular, arrendondamiento y conglomeración celular. Células multinucleadas, corpúsculos de inclusión intranucleares. Citolisis.
Resistencia al éter.	—	
Neutralización con suero antiherpes.	+	

Parece ser que existe una variación apreciable en la susceptibilidad a los virus de las líneas de células HeLa en los diferentes laboratorios del mundo.

Otras pruebas de identificación de los virus. Además de la investigación del espectro de patogenicidad en los diferentes animales y cultivos de tejidos, la prueba de la resistencia al éter y la identificación serológica con la prueba de neutralización fueron muy importantes en la identificación de los virus. La prueba de la resistencia al éter exhibida por el virus de Cocksackie, a diferencia del virus del herpes (Curnen y Godenne, 1952), constituyó un método fácil y seguro de diferenciación entre estos dos géneros de virus, ya que en todos los casos correspondió a los resultados serológicos y, a su vez, al criterio formado por el conjunto de pruebas de patogenicidad en los animales y en los cultivos celulares.

Todas las cepas comunicadas en el presente trabajo como virus del herpes fueron identificadas en la prueba de neutralización afectada en ratones recién nacidos usando suero inmune anti-virus del herpes. Los virus de Cocksackie fueron divididos en los grupos A y B de acuerdo con el estudio histopatológico. Sin embargo, siendo 19 los tipos antigénicos del grupo A de virus de Cocksackie y 5 los tipos antigénicos del grupo B, la identificación serológica de las cepas aisladas en éste trabajo aún no está suficientemente adelantada para ser presentada en esta comunicación.

CUADRO 2

RESULTADOS DE LAS PRUEBAS UTILIZADAS EN LA IDENTIFICACIÓN
DE LOS VIRUS DE COXSACKIE

<i>Prueba</i>	<i>Resultado</i>	<i>Síntomas y lesiones histológicas</i>
Inoculación del ratón recién nacido.	+	Grupo A: Debilidad generalizada y parálisis flácida. Destrucción generalizada de los músculos estriados. Degeneración hialina de la fibra muscular seguida de destrucción completa y de posterior regeneración. No hay encefalitis. Grupo B: Temblores, parálisis espástica o flácida. Encefalomalacia. Degeneración hialina focal limitada de los músculos estriados. Necrobiosis de las neuronas del cerebro y degeneración cística cerebral. Necrosis de la grasa parda interescapular. Miocarditis.
Inoculación del ratón adulto.	—	
Inoculación de células cultivadas de riñón de conejo.	—	
Resistencia al éter.	+	
Neutralización con sueros anti-tipos de virus de Coxsackie.	+	

CUADRO 3

AISLAMIENTO DEL VIRUS DEL HERPES Y DE COXSACKIE EN DIFERENTES HUÉSPEDES A PARTIR DE MUESTRAS DE EXUDADO BUCOFARÍNGEO DE 113 NIÑOS DE 0 A 5 AÑOS DE EDAD

<i>Huéspedes</i>	<i>Núm. de aislamientos de virus de herpes</i>	<i>Núm. de aislamientos de virus de Coxsackie</i>
Ratón recién nacido* (de 0 a 2 días de edad).	14	5
Cultivo de riñón de mono.	0	0
Cultivo de riñón de conejo.	6**	0
Células HeLa.	3**	0

* Por vía intracerebral e intraperitoneal combinadas.

** Las cepas fueron también aisladas en ratón recién nacido.

Índice de infección. El estudio de la presencia de virus en la boca de niños pequeños que fueron atendidos en el Dispensario reveló que, en términos ge-

nerales, la distribución del virus del herpes y, en menor grado, del virus del Coxsackie es amplia. El cuadro 4 señaló que, en general, el 12.4% de estos niños presentaba el virus del herpes y el 4.4% el virus de Coxsackie en su exudado bucofaríngeo.

Sintomatología de los niños infectados con virus. Con el objeto de dar a conocer las características clínicas de los niños de cuyo exudado bucofaríngeo se aislaron los virus, se prepararon los cuadros 5 y 6 que presentan los datos principales. Tanto los niños de que se aisló virus del herpes, como de los que se aisló virus de Coxsackie, se caracterizaron porque en su mayoría presentaron lesiones en la mucosa bucofaríngea en forma de pápulas, vesículas o úlceras, tanto en los labios como en la lengua, en los carrillos, en el velo y en los pilares del paladar y en la rinofaringe. Sin embargo, en otros niños, los menos, no se encontraron síntomas relacionados con padecimientos de la boca, y más aún, algunos niños fueron clasificados como sanos, pero que habían acudido al Dispensario para ser sometidos a alguna vacunación.

CUADRO 4

FRECUENCIA DE AISLAMIENTOS DE VIRUS DE HERPES Y DE COXSACKIE DEL EXUDADO
BUCOFARÍNGEO DE NIÑOS DE 0 A 5 AÑOS DE EDAD QUE FUERON ATENDIDOS
EN UN DISPENSARIO

Número de niños examinados	Virus aislados	Número de niños con virus	Índice de infección
113	Herpes	14	12.4%
	Coxsackie	5	4.4%
	TOTAL	19	16.8%

Correlación entre la presencia del virus y los síntomas. Los índices de infección señalados anteriormente sirvieron únicamente para conocer de una manera global el nivel de infección que demostraban estos niños. Sin embargo, se consideró que para obtener un mejor conocimiento de la importancia de estos virus era necesario agrupar a los niños según su afección principal para luego determinar los correspondientes índices de infección. Al revisar las historias clínicas se pudo deducir que dentro de la variedad de síntomas presentados había algunos que agrupaban a la totalidad de los niños como fueron las lesiones en la mucosa oral, caracterizadas fundamentalmente por pápulas, vesículas y úlceras, incluyendo entre ellas las que se presentaron en los labios, pero excluyendo las amigdalitis como lesiones de la mucosa y además 3 casos de varicela y 2 de sarampión que no se pensó conveniente incluir en este estudio. Además de las lesiones en la mucosa, se consideró también la fiebre como síntoma que podría tomarse en cuenta en

CUADRO 5

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS NIÑOS CON VIRUS DEL HERPES EN
EL EXUDADO BUCOFARÍNGEO

Núm. del niño	Edad	Manifestaciones clínicas	Virus aislado
19	10 meses	Vesículas en lengua y pilares del paladar. Rinitis, tos. Temperatura rectal 39.2°.	Herpes
36	4 años	Diarrea. Temperatura rectal 36.8°.	Herpes
62	1 año	Úlceras en lengua y carrillos. Temperatura rectal 39.8°.	Herpes
94	5 meses	Diarrea. Temperatura rectal 37.8°.	Herpes
105	1 año	Úlceras de 2 mm de diám., blancas, en lengua, carrillos, labios, pilares y velo del paladar. Temperatura rectal 39.8°.	Herpes
122	5 años	Úlceras de 2 mm de diám. en labios. Amigdalitis. Temperatura rectal 37.6°.	Herpes
130	9 meses	Pápulas en lengua, rinitis, tos húmeda. Temperatura rectal 37.5°.	Herpes
133	2 años	Pápulas de 3 mm de diám. Rinitis. Tos. Temperatura rectal 39.5°.	Herpes
140	1 año	Pápulas en lengua. Rinitis, tos, diarrea. Temperatura rectal 40°.	Herpes
142	2 años	Rinitis, tos, otitis. Temperatura rectal 37.5°.	Herpes
145	5 años	Pápulas en lengua. Amigdalitis. Temperatura rectal 39.0°.	Herpes
159	1 año	Úlceras de 1 ó 2 mm de diám. en labios, lengua, encías, carrillos, pilares y velo del paladar. Diarrea. Temperatura rectal 38.5°.	Herpes
173	4 años	Normal.	Herpes
187	2 años	Adenitis. Temperatura rectal 37°.	Herpes

esta investigación, calificando como fiebre la temperatura rectal mayor de 37.5°C. En el cuadro 7 se expresaron estos datos y permitieron hacer una comparación entre los niños con o sin fiebre y con o sin lesiones en la mucosa bucofaríngea. Se pudo observar que los mayores índices de infección correspondieron a los niños que presentaron al mismo tiempo lesiones en la mucosa oral y fiebre, pues un 32.0% de ellos tuvieron al virus del herpes en su exudado bucofaríngeo. Por el

CUADRO 6

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS NIÑOS CON VIRUS DE COXSACKIE EN
EL EXUDADO BUCOFARÍNGEO

<i>Núm. del niño</i>	<i>Edad</i>	<i>Manifestaciones clínicas</i>	<i>Virus aislado</i>
12	1 año	Úlceras de 2 mm de diám. en velo del paladar. Diarrea. Temperatura rectal 38.0°.	Coxsackie A
42	2 años	Úlceras de 1 mm de diám. en lengua. Rinitis, tos. Temperatura rectal 39.5°.	Coxsackie A
116	1 año	Rinitis, tos, Diarrea. Temperatura rectal 37.2°.	Coxsackie A
146	5 años	Rinitis, tos, Diarrea. Temperatura rectal 37°.	Coxsackie B
167	4 años	Normal.	Coxsackie A

contrario, los niños sin lesiones orales ni fiebre sólo tuvieron virus del herpes en un 10.3%, lo cual al comparar con el dato anterior revela valor de $P = 0.03$, que indica que existe una diferencia estadísticamente significativa entre los resultados obtenidos en ambos grupos. Además de esto, los niños que sin tener lesiones en la boca presentaron fiebre, tuvieron el virus del herpes en su exudado bucofaríngeo en un porcentaje muy bajo, pues sólo fue de 2.4%. Es pertinente mencionar que en este grupo se concentraron los que tuvieron el síndrome febril principalmente por infecciones del aparato respiratorio y del aparato digestivo, sin lesiones en la mucosa oral. Por último, se encuentra el caso de los niños que presentaron lesiones en la boca pero cuya temperatura rectal fue hasta de 37.5°C y que por ser un número pequeño no se presta a interpretación, pero que en su mayoría presentaron síntomas de desnutrición.

En relación a estos datos, pueden existir dos interpretaciones a los hallazgos de la alta proporción de virus del herpes aislado de los niños que tenían fiebre y lesiones en la mucosa oral, una de las cuales consistiría en considerar que el virus estaba produciendo una infección en la boca de los niños con los síntomas mencionados y, lo más probable, que se tratase de una gingivo-estomatitis herpética primaria que presenta clínicamente este cuadro. Consecuentemente, si así fuese el caso, esta entidad nosológica debe de ser muy frecuente en nuestro medio ya que el 32.0% de los niños con estos síntomas presentan el virus. La experiencia de otros autores demuestra que esta edad es la de choque con el virus del herpes al igual que con diferentes agentes infecciosos. Burnet y Williams (1939) fueron de los primeros en señalar que la primoinfección herpética se verificaba en los niños de poca edad en forma de estomatitis aftosa. Posterior-

CUADRO 7

AISLAMIENTO DE VIRUS DEL HERPES DEL EXUDADO BUCOFARÍNGEO DE 113 NIÑOS SANOS Y ENFERMOS.* RELACIÓN CON LA PRESENCIA DE LAS LESIONES EN LA MUCOSA BUCOFARÍNGEA Y DE FIEBRE

	Temperatura hasta 37.5°**			Temperatura mayor de 37.5°***			Total de niños		
	Núm. de niños estudiados	Con virus	% con virus	Núm. de niños estudiados	Con virus	% con virus	Núm. de niños estudiados	Con virus	% con virus
Mucosa bucofaríngea									
Sin lesiones	39	4	10.3	42	1	2.4	81	5	6.2
Con lesiones	7	1	14.3	25	8	32.0	32	9	28.1
TOTAL	46	5	10.9	67	9	13.4	113	14	12.4

* 2 enfermos de sarampión y 3 de varicela no fueron incluidos en este estudio.

** Temperaturas de: 37.0, 37.0, 37.0, 37.5, 37.5, de los 5 casos.

*** Temperaturas de: 37.6, 37.8, 38.5, 38.2, 39.2, 39.5, 39.8, 39.8, 40.0, de los 9 casos.

mente Scott y Steigman (1941) hicieron un minucioso estudio sobre la entidad nosológica denominada gingivostomatitis infecciosa aguda de etiología herpética y demostraron que el virus podía ser aislado en un alto porcentaje de los casos, los cuales fueron en su mayoría de edades cortas y presentaron fiebre acompañando a las lesiones orales. La descripción de las características clínicas de sus casos son prácticamente idénticas a las que presentaron nuestros enfermos con lesiones y fiebre, y se manifestaron principalmente por fiebre 2 a 3 días de duración, gingivitis, vesículas pequeñas en número variable que se abrían dejando úlceras superficiales, redondas o irregulares, amarillentas, con un halo rojo, que se presentaron en toda la mucosa oral. Buddingh y colaboradores (1953), en un estudio sobre las infecciones herpéticas, encontraron que los niños sanos podían tener virus en su boca, principalmente en los primeros años de edad. Anderson y Hamilton (1949) también encontraron que la mayoría de las primoinfecciones herpéticas se produjeron en los primeros años de edad. Sosa-Martínez (1955), al estudiar en California un amplio grupo de niños con respecto a la presencia de anticuerpos contra el virus del herpes simple en el suero sanguíneo, encontró que en la edad de 0 a 5 años la conversión de negativos a positivos fue bastante marcada, lo cual indicó que es la edad de las primoinfecciones herpéticas. Basándose en los datos de los autores mencionados diríase que las infecciones encontradas en el presente trabajo corresponden muy probablemente a primoinfecciones. Sin embargo, no es posible asegurar esto en este momento debido a que no fue posible tomar muestras de sangre en el período agudo de la enfermedad de estos niños. Únicamente pudieron obtenerse muestras de sangre en el período de estado y en la convalecencia encontrando que todos los niños tenían anticuerpos en altos títulos para el virus aislado de su boca.

La segunda interpretación que podría hacerse a estos hallazgos de virus en los niños con lesiones en la mucosa bucofaríngea y con fiebre, consistiría en la probabilidad de que esta mucosa ulcerada fuese campo propicio para la infección secundaria del virus del herpes que, como ya se ha expuesto, es uno de los más comunes en la naturaleza, sobre todo cuando el nivel higiénico es bajo, aunque otros autores han demostrado que éste no es el caso.

En lo que se refiere al aislamiento de los virus de Coxsackie, el cuadro 6 indicó que la mayoría de los casos tuvieron lesiones acompañadas de fiebre, aunque también hubo un caso sano. Al virus de Coxsackie se le ha relacionado definitivamente con la enfermedad denominada herpangina (Huebner *et al.*, 1951) y cuyas características clínicas originalmente descritas por Zahorsky (1924) y confirmadas posteriormente por varios autores y consisten fundamentalmente en la aparición de pequeñas vesículas en los pilares anteriores del istmo de las fauces, en el borde posterior del velo del paladar y en la membrana mucosa de la rinofaringe, y que se acompañan de fiebre. Las vesículas se rompen dejando úlceras rodeadas de un halo inflamatorio.

En México, otros autores habían aislado virus de Coxsackie de las materias fecales de niños sanos y enfermos (Sabin *et al.*, 1960; Ramos-Alvarez *et al.*, 1960).

En la presente investigación el estudio clínico de los enfermos no permitió en muchas ocasiones hacer un diagnóstico preciso de estomatitis herpética o de herpangina, ya que con frecuencia las características de la infección en su evolución, siendo más benigna la herpangina, y la distribución de las lesiones en la boca, no eran tan características que permitiesen hacer el diagnóstico diferencial. Es necesario mencionar que Dalldorf, Melnick y Curnen (1959) indican que la enfermedad que más fácilmente se confunde con la herpangina es la estomatitis herpética.

RESUMEN

Considerando importante hacer un estudio de la flora viral de niños pequeños sanos y enfermos, se procedió a hacer un estudio sobre la presencia de virus en el exudado bucofaríngeo de 113 niños. De los varios medios de aislamiento utilizados se pudo observar que el ratón recién nacido proporcionó el mayor número de cepas de virus. Los virus correspondieron a 14 cepas de virus del herpes y a 5 cepas de virus de Coxsackie. Estos virus se aislaron tanto de niños sanos como de niños enfermos. El mayor número de cepas de virus del herpes fue aislado de niños con lesiones de la mucosa bucofaríngea. El índice de infección con virus del herpes fue mayor en los niños con lesiones de la mucosa y con fiebre, 32.0%, que en niños sin lesiones y sin fiebre, 10.3%. En los niños sin lesiones en la mucosa bucofaríngea y con fiebre el índice de infección fue de 2.4%.

REFERENCIAS

- Anderson, S. G. y Hamilton, J.: *The epidemiology of primary herpes simplex infection*. Med. J. Australia 11:308-311, 1949.
- Blank, H. y Rake, G. W.: *Enfermedades por virus y rickettsias de la piel, ojos y mucosas del hombre*. Little Brown and Company, Boston, 1955.
- Buddingh, G. J., Schrum, D. I., Lanier, J. C. y Guidry, D. J.: *Studies of the natural history of herpes simplex infections*. Pediatrics 11:595-610, 1953.
- Burnet, F. M. y Williams, S. W.: *Herpes simplex: a new point of view*. Med. J. Australia 1:637-642, 1939.
- Burnett, G. W y Scherp, H. W.: *Oral Microbiology and Infectious Disease*. The Williams and Wilkins Company, Baltimore, 1957.
- Carton, C. A., y Kilbourne, E. D.: *Activation of latent herpes simplex by trigeminal sensory-root section*. New England J. Med. 246:172-176, 1952.
- Curnen, E. C. y Godenne, M. O.: *Differentiation of infection by Coxsackie and herpes simplex viruses*. Amer. J. Dis. Child, 84:645-647, 1952.
- Curnen, E. C., Shaw, E. W. y Melnick, J. L.: *Disease resembling nonparalytic poliomyelitis associated with a virus pathogenic for infant mice*. J. Amer. Med. Ass. 141:894-901, 1949.
- Dalldorf, G.: *The Coxsackie viruses*. Bull. New York Acad. Med. 26:329-335, 1950.

- Dalldorf, G. y Sickles, G. M.: *An unidentified filtrable agent isolated from the feces of children with paralysis*. Science 108:61-62, 1948.
- Dalldorf, G., Melnick, J. L. y Curnen, E. C.: *The Coxsackie virus group*. En *Viral and Rickettsial Infections of Man*, editado por T. M. Rivers y F. L. Horsfall, Jr., J. B. Lippincott Company, Filadelfia y Montreal, 1959.
- Draheim, J. H. y de Rodaniche, E.: *Herpes simplex encephalitis*. Amer. J. Clin. Path. 22:1077-1080, 1952.
- Ginder, D. R. y Whorton, C. M.: *Herpes simplex encephalitis*. J. Pediat. 39:298-302, 1951.
- Godman, C. C., Bunting, H. y Melnick, J. L.: *The histopathology of Coxsackie virus infection in mice. I. Morphologic observations with four different viral types*. Amer. J. Path. 28:223-257, 1952.
- Haymaker, W.: *Herpes simplex encephalitis in man*. J. Neuropath. Exper. Neurol. 8:132-154, 1949.
- Hodes, H. L.: *Coxsackie virus infections of childhood*. En *Viral Infections of Infancy and Childhood*, editado por H. M. Rose. Paul B. Hoeber, Nueva York, 1960.
- Huebner, R. J., Cole, R. M., Beeman, E. A., Bell, J. A. y Peers, J. H.: *Herpangina: etiological studies of a specific infectious disease*. J. Amer. Med. Assn. 145:628-633, 1951.
- Javett, S. N., Heyman, S., Mundel, B., Pepler, W. J., Lurie, H. I., Gear, J. H. S., Measroch, V. y Kirsch, Z.: *Myocarditis in the newborn infant. A study of an outbreak associated with Coxsackie group B virus infections in a maternity home in Johannesburg*. J. Pediat. 48:1-6, 1956.
- Keddie, F. M., Rees, R. B. y Epstein, N. N.: *Herpes simplex following artificial fever therapy*. J. Amer. Med. Assn. 117:1327-1330, 1941.
- Lennette, E. H. y van Allen, A.: *Laboratory diagnosis of herpetic infections of the eyes*. Amer. J. Ophth. 43:118-126, 1957.
- Melnick, J. L.: *Tissue culture methods for the cultivation of poliomyelitis and other viruses*. En *Diagnostic Procedures for Virus and Rickettsial Diseases*, editado por la American Public Health Association, Nueva York, 1956.
- Ramos-Alvarez, M., Mayers, O., Bustamante, L. y Martín-Sosa, S.: *Cultivation of post-mortem human kidney tissue and its susceptibility to enteroviruses*. Bol. Méd. Hosp. infant. (Méx.) 1:165-169, 1960.
- Sabin, A. B., Ramos-Alvarez, M., Alvarez-Amézquita, J., Pelon, W., Michaelis, R. H., Spigland, I., Koch, M. A., Barnes, J. M. y Rhim, J. S.: *Live, orally given poliovirus vaccine. Effects of rapid mass immunization on population under conditions of massive enteric infection with other viruses*. J. Amer. Med. Assn. 173:1521-1526, 1960.
- Scott, T. F. McNn.: *Herpes simplex*. En *Diagnostic Procedures for Virus and Rickettsial Diseases*, editado por la American Public Health Association, Nueva York, 1956.
- Scott, T. F. McNn., Coriell, L., Blank, H. y Burgoon, C. F.: *Some comments on herpetic infection in children with special emphasis on unusual clinical manifestations*. J. Pediat. 41:835-843, 1952.
- Scott, T. F. McNn. y Steigman, A. J.: *Acute infectious gingivostomatitis. Etiology, epidemiology and clinical picture of a common disorder caused by the virus of herpes simplex*. J. Amer. Med. Assn. 117:999-1005, 1941.
- Shafer, W. G., Hine, M. K. y Levy, B. M.: *A Textbook of Oral Pathological*. W. B. Saunders Company, Filadelfia y Londres, 1958.
- Scherer, W. F. y Syverton, J. T.: *The viral range in vitro of a malignant human epithelial*

- cell (strain HeLa, Gey). I. Multiplication of herpes simplex, pseudorabies, and vaccinia viruses. Amer. J. Path. 30:1057-1073, 1954.
- Smith, M. G., Lennette, E. H. y Reames, H. R.: Isolation of the virus of herpes simplex and the demonstration of intranuclear inclusions in a case of acute encephalitis. Amer. J. Path. 17:55-68, 1941.
- Sosa-Martínez, J.: Immunologic and epidemiologic studies on herpes simplex. University of California Graduate Division, Ph.D. Thesis, Berkeley, 1954.
- Sosa-Martínez, J. y Lennette, E. H.: Studies on a complement fixation test for herpes simplex. J. Bacteriol. 70:205-215, 1955.
- Sosa-Martínez, J., Gutiérrez-Villegas, L. y Sosa, R. M.: Propagation of herpes simplex virus in tissue cultures of rabbit kidney. J. Bacteriol. 70:391-399, 1955.
- Zahorsky, J.: Herpangina. (A specific infectious disease). Arch. Pediat. N. Y. 41:181-184, 1924.
- Zuelzer, W. W. y Stullberg, C. S.: Herpes simplex virus as the cause of fulminating visceral disease and hepatitis in infancy. Amer. J. Dis. Child. 83:421-439, 1952.