



Factor de transferencia como adyuvante en trasplante corneal por queratitis herpética

Beatriz Alvarado-Castillo,* Lilian Hernández-Mendoza,**
Juan Collazo Jaloma,** Leticia Vázquez-Maya*

RESUMEN

La queratoplastia penetrante por queratitis herpética es de alto riesgo, existe posibilidad de recurrencia y falla del injerto en 26% de los casos. El factor de transferencia (FT) se considera un inmunomodulador eficaz en el tratamiento de algunas infecciones micóticas y virales; aunado al tratamiento convencional puede ser útil en el tratamiento de la queratoplastia penetrante por leucoma posherpético. **Objetivo:** Valorar el efecto del factor de transferencia como adyuvante en el tratamiento convencional de pacientes con queratoplastia penetrante por queratitis herpética. **Método:** Serie de casos, retrospectivo, descriptivo y observacional de pacientes con diagnóstico de leucoma por queratitis herpética sometidos a trasplante corneal de enero de 2003 a diciembre de 2005 manejados con factor de transferencia. **Resultados:** Fueron evaluados ocho pacientes, cinco hombres y tres mujeres, con rango de edad de 17 a 41 años. Cuatro presentaron rechazo corneal; en tres de éstos (sin actividad viral) se logró controlar el episodio. El paciente con rechazo corneal y actividad viral presentó lisis del botón corneal y requirió injerto tectónico y membrana amniótica. El apego al tratamiento con factor de transferencia fue bueno en todos los pacientes, excepto en el que presentó necrosis, el cual recibió factor de transferencia sólo en dos ocasiones antes del trasplante. **Conclusiones:** La administración de factor de transferencia como adyuvante en pacientes con queratoplastia penetrante puede disminuir la reactivación de queratitis herpética y el índice de rechazo corneal.

Palabras clave: Queratoplastia penetrante, queratitis herpética, factor de transferencia, rechazo corneal.

ABSTRACT

*Penetrating keratoplasty (PK) for herpetic keratitis is considered of high risk, existing recurrence possibility and failure of the graft in 26%. Transfer Factor is considered an effective immunomodulator in the treatment of fungal and viral infections and, combined to the conventional treatment they can be useful in these cases. **Objective:** To evaluate the transfer factor (FT) as adjuvant in the conventional treatment of patients with PK for herpetic keratitis. **Material and methods:** Observational case series, retrospective, descriptive study of patients with diagnosis of herpetic keratitis following corneal transplantation from January 2003 to December 2005 and adjuvant treatment with FT. **Results:** 8 patients; 5 men and 3 women, 17-41 years. 4 patients presented corneal rejection, 3 without viral activity and control of the episode. A patient with corneal rejection and viral activity displayed necrosis of the corneal button, requiring tectonic and amniotic membrane graft. Attachment to the treatment with FT was to regulate in all the patients, except in who displayed necrosis, being received FT just two occasions previous to transplant. **Conclusions:** FT as helping in patients with PK can diminish the reactivation of herpetic keratitis, diminishing the corneal rejection.*

Key words: Penetrating keratoplasty, transfer factors, herpetic keratitis, corneal rejection.

INTRODUCCIÓN

La queratoplastia penetrante (QPP) es una forma común y exitosa de trasplante;¹ sin embargo, no todos

los pacientes tienen la misma probabilidad de tener un resultado posoperatorio satisfactorio. Los ojos con alto riesgo de presentar falla del injerto son aquéllos con antecedente de quemaduras por álcali, vascularización corneal, queratitis por herpes simple, sinequias periféricas anteriores, deficiencia de película lagrimal, disminución de la sensación corneal e historia de una o más fallas de injerto.² A pesar del desa-

* Servicio de Córnea y Cirugía Refractiva. Hospital General de México.

** Servicio de Hematología. HGM.

rollo de técnicas quirúrgicas, medicación, material de sutura e instrumentación; el índice de rechazo del injerto corneal en ojos con alto riesgo se ha reportado entre 50 y 70%.³

La queratitis estromal herpética es la condición infecciosa más común que requiere la queratoplastia penetrante.^{4,5} Las recurrencias de la enfermedad estromal se atribuyen a la reactivación del virus latente dentro del ganglio trigémino o su periferia.⁶ Estas recurrencias en los injertos corneales son responsables del 26% de las fallas y representan una incidencia significativamente mayor en injertos por herpes comparados con injertos por queratocono. Esto sugiere que el tratamiento del rechazo con esteroides puede incrementar la recurrencia de queratitis debida a herpes simple⁷⁻¹⁰ y la recurrencia temprana del virus por herpes simple posterior a queratoplastia penetrante está asociada con incremento en la falla del injerto.^{8,9}

La reactivación de la enfermedad herpética induce la expresión de antígenos HLA I y II, el rechazo corneal es un riesgo potencial en todos los individuos con queratitis herpética estromal. Sin embargo, este riesgo puede reducirse con la administración de altas dosis de esteroides, lo que propicia mayor susceptibilidad a la reactivación de la enfermedad herpética¹⁰ (Figura 1). Es por esta razón que consideramos la administración de factor de transferencia como adyuvante para evitar la reactivación de queratitis herpética en pacientes tratados con queratoplastia penetrante.

El factor de transferencia fue descubierto en 1949 por Lawrence, quien los describió como un extracto dializable de leucocitos con capacidad de transferir información inmunológica de un individuo a otro.^{11,12} El factor de transferencia está formado por nucleopéptidos con peso molecular < 14,000 Da, que contienen secuencias de aminoácidos conservadas (LLYAQDL/VEDN).¹³ Se ha descrito que dentro de las acciones del factor de transferencia están: transferir la capacidad de expresar inmunidad celular de donadores inmunes a receptores no inmunes, corregir la inmunidad celular en pacientes con infecciones oportunistas, aumentar los niveles de interferón gamma (IFN- γ) y de linfocitos T CD4⁺ y actuar como inmunomodulador; más aún se menciona su particular eficacia en el tratamiento de algunas infecciones micóticas y virales,^{14,15} especialmente en pacientes inmunocomprometidos.^{16,17}

Algunos estudios han valorado la eficacia del factor de transferencia en los casos de herpes ocular en los que se observó que prolongan el tiempo libre de enfermedad, hace que los brotes sean pequeños y de corta duración y disminuye el riesgo de complicaciones.^{18,19}

El propósito de este estudio fue valorar el uso del factor de transferencia como adyuvante en el manejo de pacientes con diagnóstico de leucoma por queratitis herpética operados de queratoplastia penetrante.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de una serie de casos, retrospectivo, descriptivo y observacional.

Se revisaron todos los expedientes de los pacientes sometidos a trasplante corneal con leucoma por queratitis herpética en el periodo comprendido de enero de 2003 a diciembre del 2005. Fueron incluidos todos los pacientes con diagnóstico de queratitis herpética sometidos a trasplante corneal. Fueron valorados ocho enfermos: cinco hombres y tres mujeres. De acuerdo con las notas del expediente, se determinó el tiempo de seguimiento, presencia o no de rechazo corneal y/o reactivación herpética, así como el apego al tratamiento con factor de transferencia.

Todos los pacientes recibieron terapia antiviral (aciclovir sistémico); se inició generalmente uno a dos meses antes del procedimiento en dosis de 400 mg cinco veces al día, el cual se continuó por un año después del trasplante con disminución gradual: cua-

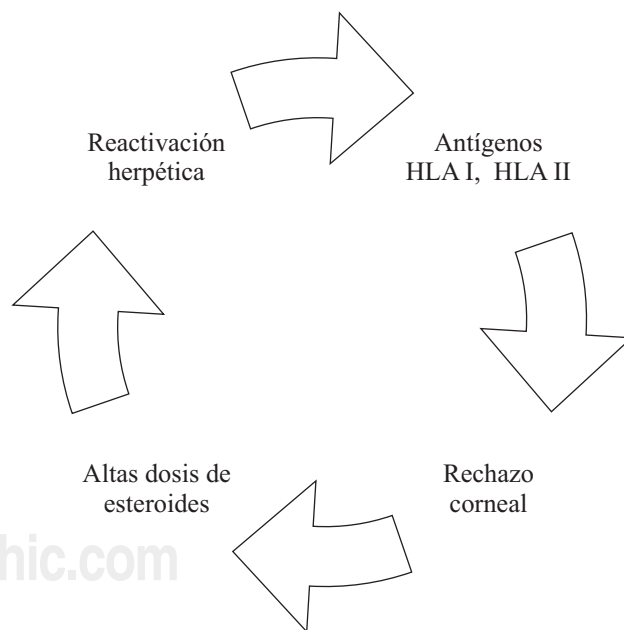


Figura 1. Esquema que representa la forma como la reactivación de la enfermedad herpética induce la expresión de antígenos HLA I y II, que puede producir rechazo corneal. Para el control del rechazo se indican altas dosis de esteroides, lo que condiciona mayor susceptibilidad a la reactivación de la enfermedad herpética.

tro veces a partir del tercer mes, tres a partir del cuarto y dos veces al día a partir del sexto; se suspendió al cumplir el año después del trasplante. El manejo con esteroide posterior al trasplante se hizo con acetato de prednisolona cada cuatro horas durante la primera semana y después con reducción gradual: cada ocho horas, cada 12 horas, cada 24 horas, hasta su suspensión en el primer mes después del trasplante.

En los pacientes que presentaron datos de rechazo corneal se aplicó esteroide parabulbar de depósito (dexametasona 4 mg) en dos ocasiones, la primera al identificar el rechazo y la siguiente a los 15 días; se

agregaron además esteroides de alta potencia por vía tópica, se inició dexametasona o prednisolona cada dos horas por tres días a una semana y con reducción gradual (cada cuatro horas, cada seis horas), durante el primer mes después del rechazo; se cambió posteriormente a esteroides de baja potencia como loteprednol o fluorometolona cada ocho horas por 15 días, cada 12 horas por otros 15 días y cada 24 horas por los siguientes 15 días, al final de los cuales fueron suspendidos.

Los pacientes fueron valorados por el Servicio de Hematología para la administración de factor de transferencia, fue aplicado por vía oral en ayuno, se indicó

Cuadro I. Datos demográficos, presencia de rechazo corneal y/o actividad viral, apego al tratamiento con factores de transferencia y tiempo de seguimiento.

Caso	Edad (años)	Sexo	Rechazo	Reactivación	Anticuerpos*	CV Inicial	CV Final	Apego al FT	Seguimiento
1	27	F	Sí 4 meses posQPP	No	7 meses posQPP IgG VHS I + VHS II - VZ + IgM VHS II - VHS II - VZ -	20/200	20/30	Bueno	3 años 10 meses
2	41	F	No	No	1 año 2 meses posQPP IgG VHS I + VHS II+ VZ + IgM VHS I - VHS II - VZ -	20/400	20/100	Bueno	3 años 9 meses
3	29	M	No	No		CD 50cm	20/25	Bueno	3 años 9 meses
4	21	M	No	No	5 meses preQPP IgG VHS I + VHS II - VZ + IgM VHS I - VHS II - VZ +	CD 1 m	20/40	Bueno	3 años 6 meses
5	17	F	Sí 4 meses posQPP	No	1 semana posQPP IgG VHS I + VHS II - IgM VHS II - VHS II - 7 meses poscirugía IgG VHS I + VHS II + IgM VHS I - VHS II -	20/140	20/30	Bueno	3 años 1 meses
6	19	M	Sí 1 mes posQPP	No	4 meses posQPP IgG VHSI + VHS II - VZ + IgM VHSI - VHS II - VZ -	CD 20 CM	20/60	Bueno	3 años
7	25	M	No	No	9 meses posQPP IgG VHSI - VHSII - IgM VHSI - VHSII -	20/400	20/60	Bueno	1 año 4 meses
8	39	M	Sí	Sí	Injerto tectónico por perforación a los dos meses de QPP y evisceración al año al presentar nueva perforación		Anoftalmos	Malo	1 año

* Los estudios de anticuerpos fueron realizados en diferentes laboratorios con diferentes titulaciones, por lo que únicamente se describen como positivos y negativos.

Abreviaturas: CV = Capacidad visual. FT = Factores de Transferencia. QPP = Queratoplastia penetrante. CD = Cuenta dedos. IgG + = Memoria inmunológica. IgM + = Actividad viral.

una dosis (1×10^9 leucocitos) semanal antes del trasplante y durante los dos primeros meses posteriores al mismo; se redujo a dosis quincenales si no había signos de infección herpética y se continuó con el mismo esquema hasta el retiro de todos los puntos, aproximadamente al año del trasplante. Se solicitaron anticuerpos para valorar actividad viral.

RESULTADOS

Se valoraron un total de ocho pacientes, cinco hombres y tres mujeres, con rango de edades de 17 a 41 años (promedio: 27.25 años). De los ocho casos, cuatro (50%) presentaron datos de rechazo corneal, tres de éstos sin evidencia clínica de actividad viral, en los tres se logró el control del episodio. El otro paciente (12.5%) con rechazo corneal presentó datos de actividad viral, con evolución hacia la lisis del botón corneal, requirió injerto tectónico y membrana amniótica a los dos meses de queratoplastia penetrante, con conservación momentánea del globo ocular. Se logró controlar la actividad viral por seis meses aproximadamente; después presentó reactivación, no se logró el control del proceso infeccioso, evolucionó a perforación ocular y requirió manejo radical (evisceración). El análisis clínico y la respuesta al tratamiento de los pacientes se resume en el *cuadro 1*.

En todos los casos se solicitó perfil de anticuerpos IgG e IgM antiviral del herpes simple 1 y 2, así como del varicela zoster; seis de los ocho sujetos se realizaron el estudio, casos 1, 2, 4, 6 y 7, los pacientes 3 y 8 no se lo realizaron. Con excepción del caso 7, el resto de los pacientes en los que se determinaron anticuerpos manifestaron memoria inmunológica para virus del herpes simple (1 y/o 2) posterior a queratoplastia penetrante, sin evidencia clínica de actividad viral. El caso 7 no se realizó determinación de anticuerpos antivariçela, pudiendo ser que la queratitis sea secundaria al virus de la varicela zoster. En el paciente que presentó datos clínicos de reactivación viral, no se corroboró actividad viral por medio de anticuerpos. El apego al tratamiento con los factores de transferencia fue bueno (80 a 100% de las tomas) en todos los pacientes, excepto en el paciente que requirió evisceración (caso 8), en el cual el factor de transferencia sólo se administró en dos ocasiones antes del trasplante, ya que el paciente mostró total desapego al tratamiento. Ninguno de los enfermos presentó reacciones adversas debido a la administración de factor de transferencia.

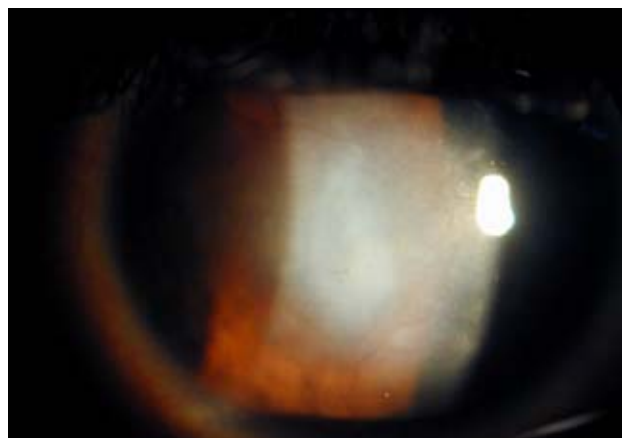


Figura 2. Fotografía clínica del caso 1, se observa leucoma corneal con presencia de vascularización.

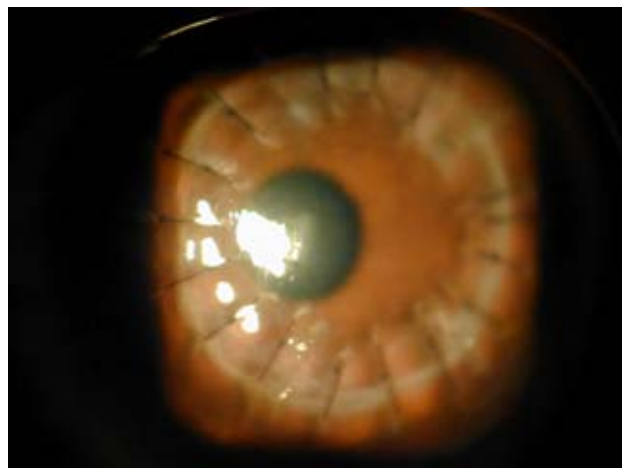


Figura 3. Fotografía clínica del caso 1, cuatro meses después del trasplante se observa el botón corneal transparente aún con puntos de sutura.

DISCUSIÓN

Antes del advenimiento de la terapia antiviral, el índice de supervivencia del injerto corneal en pacientes con queratitis herpética oscilaba entre 14 y 61%; en la mayoría de los casos, la falla era debida a la recurrencia de la enfermedad herpética activa y al consecuente rechazo del injerto.^{20,21} Algunos estudios reportan recurrencia de enfermedad ocular herpética de 25% durante el primer año y de 44% durante los dos primeros años en ausencia de profilaxis antiviral,²¹ y el episodio de rechazo corneal en estos pacientes es irreversible en más de 70% de los casos.^{23,24}

En estudios recientes se ha demostrado que el riesgo posoperatorio de presentar recurrencia de queratitis herpética epitelial y estromal se puede reducir si los pacientes se someten a terapia antiviral sistémica con aciclovir;⁹ sin embargo, el uso de esteroides en pacientes con manifestaciones de rechazo puede aumentar el riesgo de recurrencias de actividad viral. Se ha reportado recurrencia de infección viral herpética en 32% de los pacientes con herpes simple tratados con altas dosis de corticoesteroides tópicos por rechazo del injerto, comparado con 18% de los enfermos que no fueron tratados por rechazo, lo que sugiere que la inmunomodulación negativa inducida por el esteroide predispone a la recurrencia de

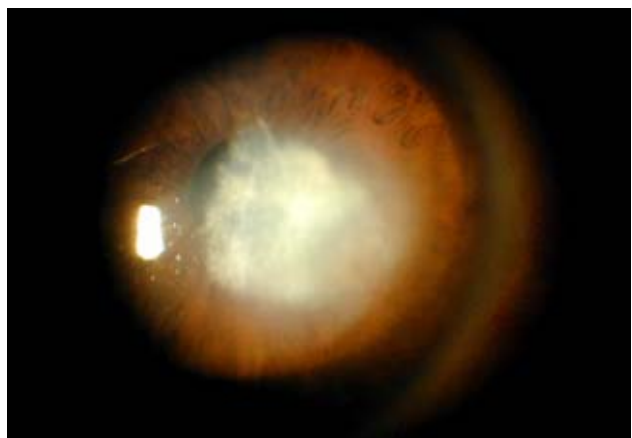


Figura 4. Fotografía clínica del caso 2, se observa leucoma corneal central muy denso.

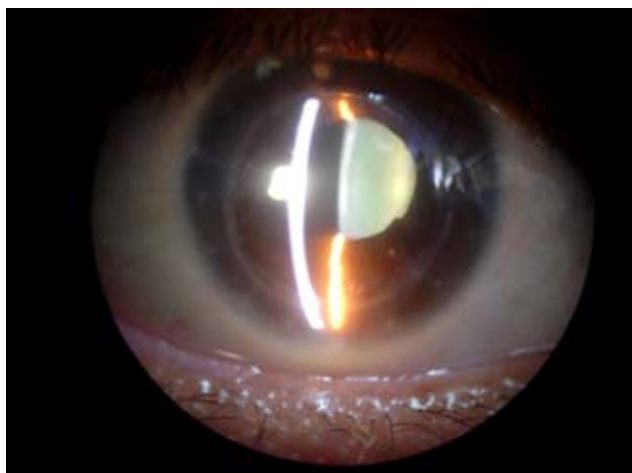


Figura 5. Fotografía clínica del caso 2, tres años nueve meses posteriores al trasplante, ya sin puntos de sutura, botón corneal transparente, sin datos de rechazo ni actividad viral.

la actividad viral herpética, toda vez que se trata de una infección oportunista.¹⁰

Todos los pacientes sometidos a queratoplastia penetrante con antecedente de queratitis herpética en nuestro hospital reciben terapia antiviral profiláctica, aunada al uso de factor de transferencia. En nuestra serie, 50% de los pacientes presentaron datos de rechazo corneal, secundario a vascularización corneal preoperatoria, a pesar de que el control del rechazo se realizó con esteroides, la recidiva de actividad herpética ocular sólo se manifestó en un paciente (12.5%).

De acuerdo con nuestro estudio, los pacientes que fueron manejados con aciclovir profiláctico, más la administración periódica de factor de transferencia con buen apego, no presentaron reactivación viral en un periodo de seguimiento que oscila de un año cuatro meses a tres años 10 meses, por lo que el periodo de mayor probabilidad de recidiva en la mayoría de los sujetos estudiados se superó.

Tres de estos pacientes presentaron evidencias de rechazo, pero a pesar del manejo con esteroides no desarrollaron reactivación herpética. El único enfermo que presentó datos clínicos de actividad viral (caso 8, no se realizó determinación de anticuerpos) nunca tuvo un apego adecuado al tratamiento con factor de transferencia.

El factor de transferencia se ha utilizado en el manejo de distintas infecciones. Se ha descrito su efectividad en el manejo de *Candida albicans*, varicela zoster, herpes simple 1 y 2, hepatitis B y C, SIDA, sarampión, citomegalovirus, Epstein-Barr, entre otras.^{14-17,22}

En lo que se refiere específicamente a la eficacia del factor de transferencia en casos de herpes ocular, hay pocos estudios al respecto; sin embargo, en ellos se ha reportado que prolongan el tiempo libre de enfermedad, hacen que los brotes sean pequeños y de corta duración, y también disminuyen el riesgo de complicaciones.^{18,19} En nuestro trabajo el factor de transferencia fue útil en el control de la reactivación viral a nivel del botón donador y esto a pesar del manejo con esteroides para el control de rechazo corneal.

CONCLUSIONES

Los datos sugieren que el uso del factor de transferencia como adyuvante en el tratamiento convencional de pacientes con queratoplastia penetrante puede ayudar a evitar la reactivación viral y, con ello, a disminuir la posibilidad de rechazo corneal.

El tratamiento adyuvante con factor de transferencia permite el uso de esteroides (de una forma más

libre) para el manejo del rechazo corneal en pacientes con antecedente de queratitis herpética, con disminución del riesgo de reactivación a nivel del botón corneal donador.

Se debe considerar que se trata de una serie corta, por lo que se deberá valorar el efecto del factor de transferencia en un mayor número de casos y la realización de un ensayo clínico aleatorizado con la finalidad de corroborar su eficacia.

AGRADECIMIENTOS

Al químico clínico Goujon Alfredo Palmeros-Morgado y a la técnica en laboratorio Felicitas Josefina Balseca-Olivera por su participación en la elaboración del factor de transferencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Boruchoff SA, Thort KA. Keratoplasty. In: Smolin G, Thoft RA (ed) *The Cornea*. Boston. Little Brown 1994; 645-664.
2. Mader TH, Doyle R. Penetrating Keratoplasty: Complicated Penetrating Keratoplasty. In: Krachmer. *Cornea* (CD Rom). Philadelphia, PA: Mosby, 1999.
3. Foulks GN, Sanfilippo F. Beneficial effects of histocompatibility in high-risk corneal transplantation. *Am J Ophthalmol* 1982; 94: 622-629.
4. Ficker LA, Kirkness CM, Rice NCS et al. The changing management and improved prognosis for corneal grafting in herpes simplex keratitis. *Ophthalmology* 1987; 96: 1587-1596.
5. Cook SD. Herpes simplex virus in the eye. *Br J Ophthalmol* 1992; 76: 365-366.
6. Nichols SM, Benylles A, Shimeld C et al. Recurrent herpes simplex after corneal transplantation in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35 (suppl): 1681.
7. Epstein RJ et al. Penetrating keratoplasty for herpes simplex and keratoconus. *Ophthalmology* 1987; 94: 935-944.
8. Moyes AL et al. Antiviral therapy after penetrating keratoplasty for herpes simplex keratitis. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 601-607.
9. Herpetic Eye Disease Study Group. Oral acyclovir for herpes simplex virus eye disease. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 1030-1036.
10. Halberstad M, Machens M et al. The outcome of corneal grafting in patients with stromal keratitis of herpetic and non-herpetic origin. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 646-652.
11. Ablin RJ. Transfer factor: Specific and nonspecific effects and chemical characteristics of dialyzable. Introduction (first of three parts). *Allergol Immunopathol* 1980; 8: 53-60.
12. Gibson J, Basten A, Van Der Brink C. Clinical use of Transfer Factor: 25 years on. *Clin Immunol Allergy* 1983; 3: 331-353.
13. Kirkpatrick CH. Transfer factors: identification of conserved sequences in transfer factor molecules. *Mol Med* 2000; 6: 332-342.
14. Romero R, Ferrer VE, Arista A et al. Tratamiento de la rubéola congénita activa con factor de transferencia. *Perinatol Reprod Hum* 1991; 5: 176-180.
15. Ferrer VE, Romero-Cabello R, Hernandez L et al. Successful treatment of severe complicated measles with non-specific transfer factor. *In Vivo* 1994; 8: 555-558.
16. Ferrer V, Valles Y, Santiago I et al. Inmunoterapia con factor de transferencia en pacientes inmunodeprimidos. Resultados en varicela y herpes. *Rev Med Hosp Gen Mex* 1986; 49: 141-145.
17. Ferrer VE, Mendoza, Hidalgo H, Collazo J et al. Factor de transferencia. Una alternativa de tratamiento de las infecciones por virus del herpes en pacientes con SIDA. *Rev Med Hosp Gen Mex* 1995; 58: 148-150.
18. Moreno N, Pérez M. Uso del factor de transferencia del queratoherpes. Hospital Pando Ferrer. 1990. <http://www.cigb.edu.cu/pages/herbetrans.htm>
19. Pizza G, Meduri R, De Vinci C, Scorollil, Viza D. Transfer factor prevent relapses in herpes keratitis: A pilot study. *Biotherapy* 1994; 8: 63-68.
20. Foster CS, Barney NP. Systemic aciclovir and penetrating keratoplasty for herpes simplex keratitis. *Doc Ophthalmol* 2000; 118: 1030-1036.
21. Lomholt JA, Baggesen K, Ehlers N. Recurrence and rejection rates following corneal transplantation for herpetic keratitis. *Acta Ophthalmol Scand* 1995; 73: 29-32.
22. Konlee. New treatment for hepatitis B and C (antigen-specific transfer for A, B and C. *Posit Health News* 1998; 17: 19-21.
23. Cobo M et al. Prognosis and management of corneal transplantation for herpetic keratitis. *Arch Ophthalmol* 1980; 98: 1755-1759.
24. Foster CS, Duncan J. Penetrating keratoplasty for herpes simplex keratitis. *Am J Ophthalmol* 1981; 92: 336-343.

Correspondencia:

Dra. Beatriz Alvarado-Castillo
Hospital General de México
Servicio de Córnea y Cirugía Refractiva
Dr. Balmis 148
06726 México, D.F.
Col. Doctores
Tel: 27 89 2000 ext. 1781
Fax: 50 04 38 01
E-mail: betty_10779@yahoo.com

medigraphic.com