



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**CUADRO CLÍNICO Y TRATAMIENTO DE PACIENTES
CON HERPES SIMPLE TIPO 1 Y TIPO 2**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A:

DANNIA CRYSTAL LUNA GÓMEZ

TUTORA: C.D. LUZ DEL CARMEN GONZÁLEZ GARCÍA

ASESOR: C.D. RODRIGO GUZMÁN ÁLVAREZ

MÉXICO, D. F.

2007



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

En especial a mis padres, sabiendo que no existirá una forma de agradecer una vida de sacrificio y esfuerzo, quiero que sientan que el objetivo logrado también es de ustedes y que la fuerza que me ayudó a conseguirlo fue su apoyo.

Con amor y cariño para Adrián, que con su apoyo y comprensión me ayudó a terminar una de mis metas más importantes en la vida. Gracias por la paciencia y dedicación que me brindaste.

A la Dra. Luz del Carmen González, por su apoyo y asesoría para la realización de este trabajo. Con cariño y admiración para una excelente maestra.

Para la Dra. Rocío Méndez Lara, con mucho cariño y agradecimiento por su apoyo y sus consejos para concluir mi carrera profesional.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	5
2. HERPES SIMPLE.....	6
2.1 Historia.....	6
2.2 Definición.....	7
3. ASPECTOS ANATÓMICOS.....	10
3.1 Cavidad oral.....	10
3.2 Órganos genitales.....	12
3.2.1 Genitales femeninos.....	12
3.3.2 Genitales masculinos.....	13
4. MICROBIOLOGÍA.....	15
5. EPIDEMIOLOGÍA.....	17
6. PATOGENIA.....	20
7. CUADRO CLÍNICO.....	22
7.1 Herpes oral.....	23
7.1.1 Infección primaria.....	23
7.1.2 Infección recurrente labial.....	24
7.1.3 Infección recurrente intraoral.....	25
7.2 Herpes genital.....	25
7.2.1 Infección primaria.....	26
7.2.2 Infección recurrente.....	27
7.3 Panadizo herpético.....	28
7.4 Herpes de los gladiadores.....	28
7.5 Infecciones oculares.....	29
7.6 Complicaciones.....	29
8. MÉTODOS DE TRANSMISIÓN.....	32
8.1 Factores de riesgo.....	32
9. DIAGNÓSTICO.....	34
9.1 Métodos de diagnóstico.....	34
10. PREVENCIÓN.....	38
10.1 Vacunas contra el VHS.....	39

11. TRATAMIENTO	40
11.1 Tratamiento psicológico	40
11.2 Tratamiento antiviral.....	41
11.2.1 Aciclovir	42
11.2.2 Valaciclovir	44
11.2.3 Famciclovir	45
11.2.4 Penciclovir	46
11.2.5 Foscarnet.....	46
11.2.6 Cidofovir	47
11.3 Regímenes de tratamiento antiviral del herpes genital	47
12. HERPES SIMPLE DURANTE EL EMBARAZO	49
12.1 Prevención	50
12.2 Tratamiento	51
13. HERPES NEONATAL.....	52
13.1 Prevención	54
13.2 Tratamiento	55
14. RELACION DEL HERPES SIMPLE CON OTRAS ENFERMEDADES... 56	
14.1 VHS y VIH.....	56
14.2 VHS en pacientes inmunocomprometidos	57
14.3 Encefalitis por herpes simple	58
14.4 VHS- 2 y cáncer cérvico-uterino.....	58
14.5 VHS asociado al eritema multiforme	59
15. MANEJO ODONTOLÓGICO DEL PACIENTE CON HERPES ORAL	60
16. CONCLUSIONES	63
BIBLIOGRAFÍA.....	65

1. INTRODUCCIÓN

El virus de herpes simple (VHS) es el causante de una de las enfermedades más comunes que presentan los seres humanos; con más predisposición en las mujeres que en los hombres.

Existen dos tipos de herpes simple, el VHS-1 y el VHS-2. El primero se encuentra principalmente en el área orofacial y el segundo en el área genital. Sin embargo, ambos tipos se pueden localizar en diferentes partes del cuerpo, como son: ojos, piel, sistema nervioso central y, en algunos casos raros, en órganos internos.

La enfermedad se caracteriza por presentar una infección inicial y recurrencias. En la infección inicial existen dos tipos de episodios clínicos primarios. El primero es aquél en que una persona no infectada por ninguno de los dos tipos de VHS adquiere por primera vez la infección y presenta la sintomatología característica de la enfermedad y se denomina episodio primario. El segundo tipo es cuando la persona ha sido infectada previamente por cualquiera de los dos tipos de VHS y se le denomina primer episodio no-primario, éste suele ser más leve que el episodio primario.

Después de adquirida la infección, el VHS permanece latente toda la vida.

El herpes oral se adquiere con mayor frecuencia durante la infancia, sus síntomas, así como los del herpes genital y de otras partes del cuerpo, suelen ser molestos y dolorosos.

Por ser una enfermedad que presenta manifestaciones en la cavidad oral, es de gran importancia que el odontólogo conozca las medidas de higiene para evitar la transmisión del virus, así como el manejo del paciente infectado.

2. HERPES SIMPLE

2.1 Historia

La palabra herpes (del griego “reptar”) se ha empleado en medicina desde hace 25 siglos. Hipócrates lo utilizaba para referirse a ciertas enfermedades de la piel, entre ellas el herpes labial (o febril). El herpes febril fue descrito adecuadamente en 1736 por John Astruc, un médico del rey de Francia, y la primera traducción inglesa apareció en su tratado sobre enfermedades venéreas en 1754. Sin embargo, fue en el siglo XIX cuando se aceptó finalmente el concepto del virus herpes y la enfermedad que éste causaba. En 1873 Vidal demostró que el herpes febril era infeccioso. No obstante, hubo poco interés en este descubrimiento, hasta después de la segunda Guerra Mundial en 1919 cuando Löwenstein publicó evidencia de que la queratitis herpética y el herpes labial liberaban un virus que producía lesiones características en la cornea de un conejo.

La aparición de cuerpos de inclusión intranuclear en células infectadas características de las infecciones con el virus de herpes simple fue descrita por primera vez por Lipschütz en 1921.

En 1920 el descubrimiento de que el virus del herpes simple podía producir encefalitis en los conejos generó gran interés, así como el aislamiento del virus con las características del herpes simple por Levaditi y Harvier de un paciente que había sucumbido ante la encefalitis de von Economo, una enfermedad que había alcanzado proporciones epidémicas. Estos reportes promovieron la noción de que el virus del herpes simple podría ser la causa de esa enfermedad; sin embargo, se demostró que esa noción era incorrecta, aun cuando el herpes simple es uno de los virus que pueden causar encefalitis humana.

En 1938 fue cuestionada la posición de que el virus del herpes simple como agente infeccioso, ya que el virus no parecía transmitirse de un individuo a otro y parecía ser generado endógenamente por los individuos tras estímulos no-específicos. El descubrimiento de Andrews y Carmichael

en 1930 de que la mayoría de los adultos normales en la población posee anticuerpos neutralizantes contra el virus del herpes simple en su sangre y que la infección de herpes recurrente se desarrolla solamente en ellos, también parecía inconsistente con el concepto de que el virus era una causa de enfermedad, ya que es contrario a la usual interacción virus-huésped, en la cual un individuo inmune no desarrolla la enfermedad. El rol del virus del herpes simple como agente productor de enfermedad fue aclarado en 1938 por Dodd, quien demostró que el virus del herpes simple podía ser aislado repetidamente de las bocas de los niños con una forma común de estomatitis vesicular aguda, y en 1939 por Burnett y Williams, quienes demostraron que los niños desarrollan anticuerpos neutralizantes durante los periodos de convalecencia de la estomatitis vesicular y que las infecciones de herpes simple parecían persistir de por vida y que el virus podía ser aislado de individuos con infecciones recurrentes. Investigaciones exitosas demostraron también que el virus del herpes simple podía ser aislado de múltiples infecciones como: eczema herpético, vulvovaginitis, queratoconjuntivitis y meningoencefalitis; pronto se reconoció que la infección primaria por el virus del herpes simple es común en los seres humanos y que después de la recuperación el virus entra en un estado latente.^{1, 2, 3}

2.2 Definición

Un virus es un parásito de forma obligatoria, ya que debe penetrar en una célula huésped de una forma de vida superior para poder replicarse. Los virus no pueden penetrar en todas las células, sino sólo en aquellas que poseen un receptor específico para dicho virus.⁴

El virus del herpes simple (VHS) es un virus cuyo huésped natural es el ser humano. El VHS pertenece a la familia de virus *herpesviridae*, la cual se divide en tres subfamilias de acuerdo con su genoma y su comportamiento biológico: los herpes virus α (VHS-1, VHS-2 y virus de varicela zoster), los herpes virus β (citomegalovirus, virus del herpes humano-6, virus del herpes

humano-7) y los herpes virus γ (virus de Epstein-Barr, virus del herpes humano-8 asociado al sarcoma de Kaposi).

Todos los herpes virus son morfológicamente similares, pero a pesar de esta característica común, las características biológicas y epidemiológicas de cada uno son diferentes. Son virus grandes, con envoltura, contienen ADN y su estructura es muy compleja. A temperatura ambiente son poco estables y los solventes de líquidos los inactivan con rapidez.^{1, 5}

Propiedades de los virus de la familia <i>herpesviridae</i> ⁶				
Subfamilia	Virus	Principal célula diana	Zona de latencia	Formas de contagio
<i>Alfaherpesviridae</i>				
Virus herpes humano 1	Herpes simple tipo 1	Células mucoepiteliales	Neurona	Contacto directo
Virus herpes humano 2	Herpes simple tipo 2	Células mucoepiteliales	Neurona	Contacto directo (enfermedad de transmisión sexual)
Virus herpes humano 3	Virus varicela zóster	Células mucoepiteliales	Neurona	Respiratoria y contacto directo
<i>Gammaherpesviridae</i>				
Virus herpes humano 4	Virus Epstein-Barr	Linfocitos B y células epiteliales	Linfocitos B	Saliva (enfermedad del beso)
Virus herpes humano 8	Virus relacionado con sarcoma de Kaposi	Linfocitos y otras células	Linfocitos B	Contacto directo (sexual), saliva
<i>Betaherpesviridae</i>				
Virus herpes humano 5	Citomegalovirus	Monocitos, linfocitos y células epiteliales	Monocitos, linfocitos T	Contacto directo, transfusiones, transplantes de tejidos y congénito
Virus herpes humano 6	Virus herpes linfotropo	Linfocitos T	Linfocitos T	Respiratoria y contacto directo
Virus herpes humano 7	Virus herpes humano 7	Linfocitos T	Linfocitos T	

Los virus de la familia *herpesviridae* producen múltiples afecciones en el ser humano, generalmente leves, aunque en ocasiones graves con riesgo para la vida del paciente.⁵

Los virus herpes simple (VHS-1 y VHS-2) producen una gran variedad de enfermedades entre las que figuran infecciones mucocutáneas, infecciones del sistema nervioso central y a veces llegan a causar infecciones en

órganos viscerales; muchas de estas enfermedades pueden ser potencialmente fatales.¹

El virus varicela zoster (VVZ), causa la varicela y cuando recurre provoca herpes zóster. El VVZ se adquiere fundamentalmente por inhalación y la infección primaria se inicia en la mucosa de las vías respiratorias.

El virus de Epstein-Barr (VEB) provoca una mononucleosis infecciosa y presenta una relación con el linfoma endémico de Burkitt, la enfermedad de Hodgkin y el carcinoma nasofaríngeo, también está asociado a linfomas de linfocitos B en pacientes con inmunodeficiencias adquiridas o congénitas.

El citomegalovirus (CMV) es un patógeno linfotropo, que infecta a los recién nacidos y mujeres, se adquiere a través de la sangre, el tejido y la mayoría de secreciones corporales. Se trata de la causa vírica más frecuente de anomalías congénitas.

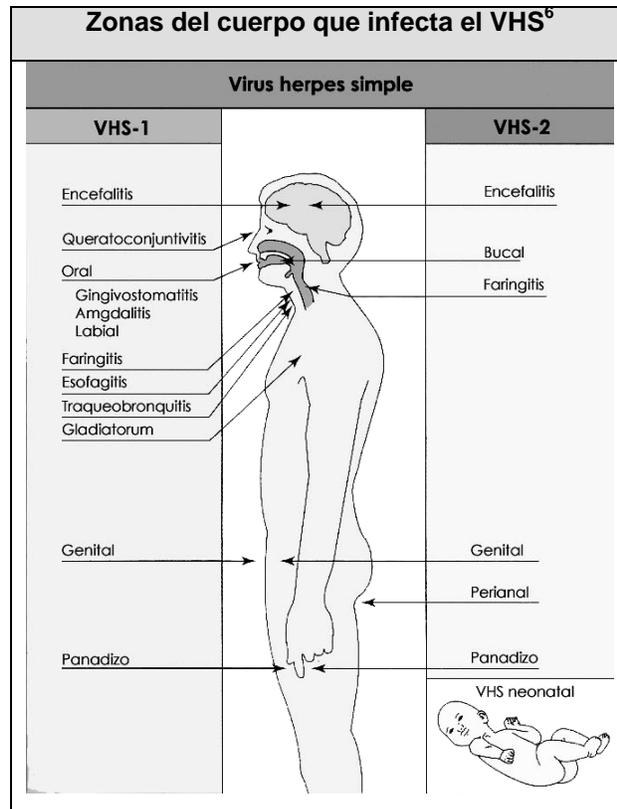
El VHH-6 se secreta a través de la saliva de casi todos los niños, y se manifiesta de forma más común como un cuadro inespecífico con fiebre alta. Algunos pacientes desarrollan síntomas clásicos de rubéola del lactante o exantema súbito. Las complicaciones más frecuentes en los niños son las convulsiones febriles. En los adultos, VHH-6 se encuentra en los linfocitos de enfermedades linfoproliferativas y se ha relacionado con enfermedades neurológicas, tales como encefalitis y esclerosis múltiple.

El VHH-7 es similar al VHH-6 en cuanto a organización genética y estructura, pero se sabe poco sobre sus características clínicas, su capacidad de originar enfermedad en los niños, o de su reactivación en los adultos.

El VHH-8 se asocia de forma consistente con el sarcoma de Kaposi en los pacientes con SIDA. El ADN del VHH-8 se encuentra de forma inequívoca en las células fusiformes del sarcoma de Kaposi, y no se detectan regularmente en la mayor parte de otras neoplasias malignas. El papel del VHH-8 en la patogénesis del sarcoma de Kaposi puede ser más complejo y diferente que el de los otros virus que inducen neoplasias malignas.⁴

3. ASPECTOS ANATÓMICOS

El VHS-1 comúnmente se asocia con el herpes orofacial y el VHS-2 con el genital, aunque ambos tipos pueden infectar y manifestarse en cualquier parte del cuerpo en forma de vesículas.



A continuación se describirán las zonas en las que se presenta comúnmente el herpes oral.

3.1 Cavidad oral

Las zonas en las que se manifiesta principalmente el VHS-1 son: los labios, la mucosa oral, el paladar blando y la lengua.

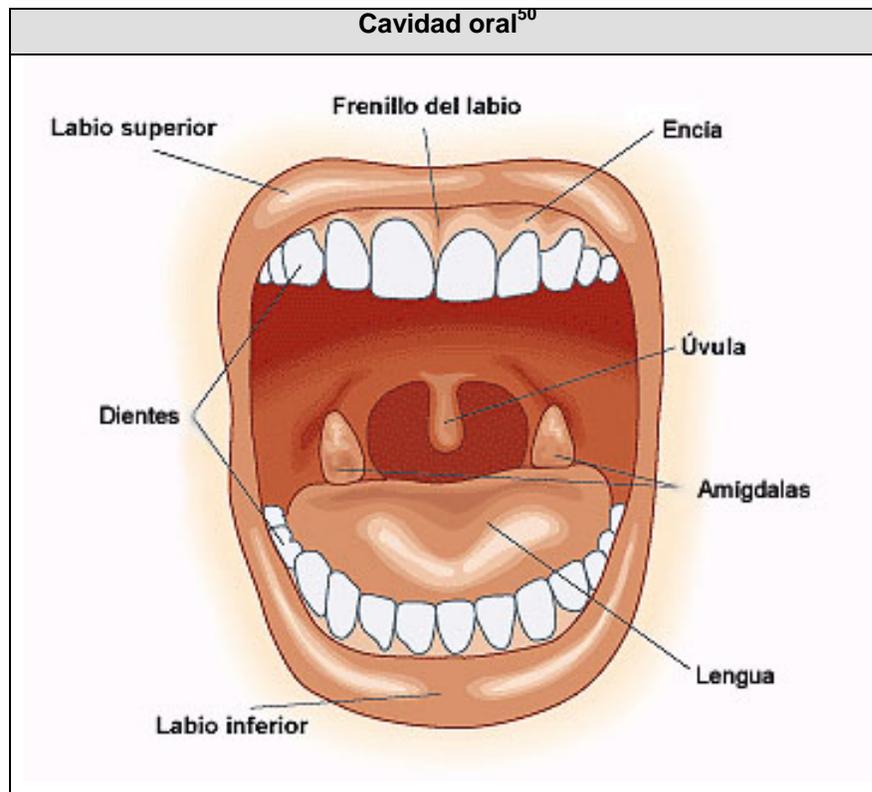
- Los labios están formados completamente por tejidos blandos. Están delimitados internamente por mucosa oral y cubiertos externamente por piel. Externamente hay una zona de transición desde la piel más gruesa

que cubre la cara hasta la piel más fina que rodea el borde de los labios y continúa como mucosa oral por encima de las superficies profundas de los labios.

- Las encías son regiones especializadas de la mucosa oral que rodean los dientes y cubren las zonas adyacentes del hueso alveolar.

- El paladar constituye la pared superior o techo de la cavidad oral. Está dividido en dos partes, la bóveda palatina o paladar óseo en sus dos tercios anteriores, y el paladar blando o velo del paladar en su tercio posterior.

- La lengua es un órgano móvil situado en el interior de la boca. La mucosa que reviste el dorso de la lengua es una mucosa especializada, presenta cuatro tipos de papilas.



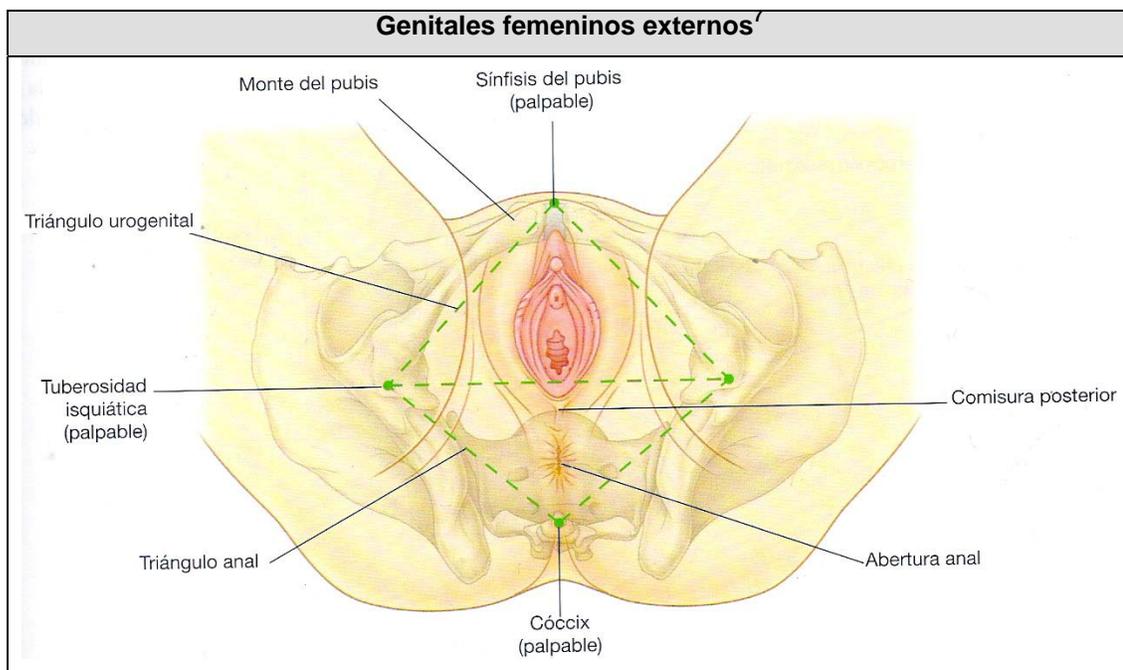
A continuación se describirán las zonas en las que se presenta comúnmente el herpes genital.

3.2 Órganos genitales

El VHS-2 se manifiesta principalmente en los órganos genitales externos, tanto masculinos como femeninos.

3.2.1 Genitales femeninos

En la mujer las lesiones aparecen comúnmente en la vulva, la vagina y el cuello uterino.



- La vulva es el conjunto externo de los genitales femeninos. Está conformada por: los labios mayores y menores, el clítoris, la apertura de la uretra y la entrada de la vagina o introito vaginal.

- Los labios mayores son dos pliegues cutáneos de tejido adiposo. Se localizan por encima de los labios menores. Están recubiertos por piel similar a la del resto del cuerpo.

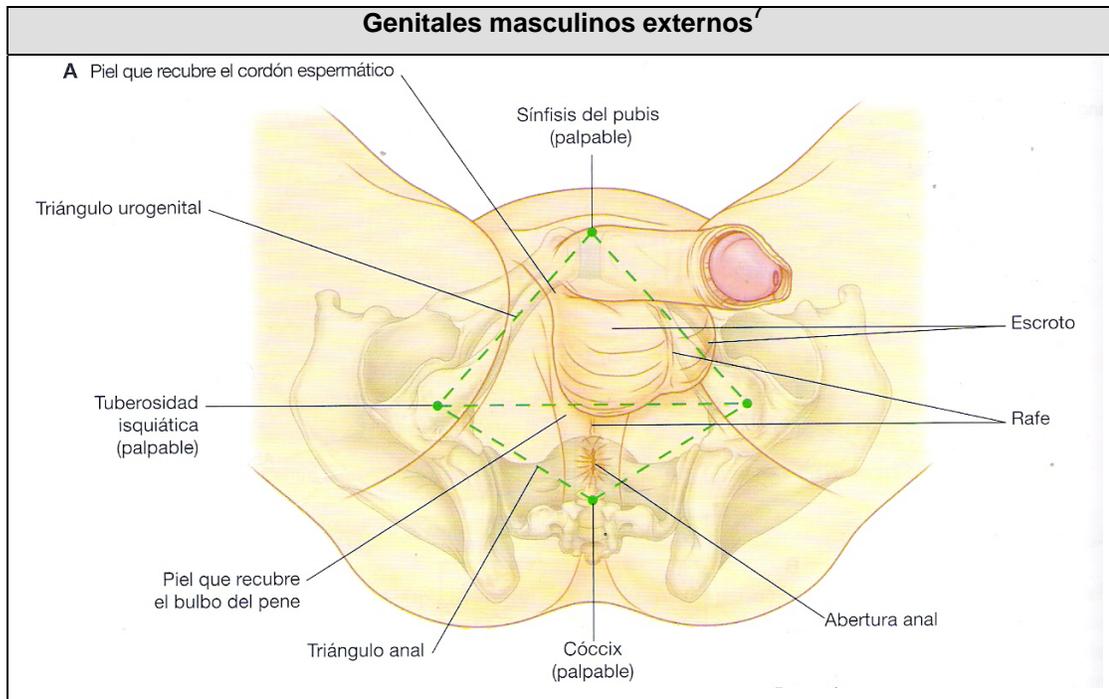
- Los labios menores se localizan dentro de los labios mayores y rodean el introito vaginal. En la mujer que no ha parido, cubren por completo el introito y protegen la entrada de la vagina y el orificio de la uretra.

- La vagina es un conducto muscular elástico que se extiende desde la vulva hasta el útero.

- El útero consta de un cuerpo, una base o fondo, un cuello o cérvix uterino y una boca. Está suspendido en la pelvis y se coloca con la base dirigida hacia arriba y hacia adelante, y el cuello dirigido un poco hacia atrás. Está conectado con la vagina por el cérvix; en cada uno de sus lados hay un ovario que produce óvulos o huevos que llegan a él a través de las trompas de Falopio.⁸

3.3.2 Genitales masculinos

En el hombre las lesiones se presentan con mayor frecuencia en el cuerpo del pene, el glande y el prepucio.



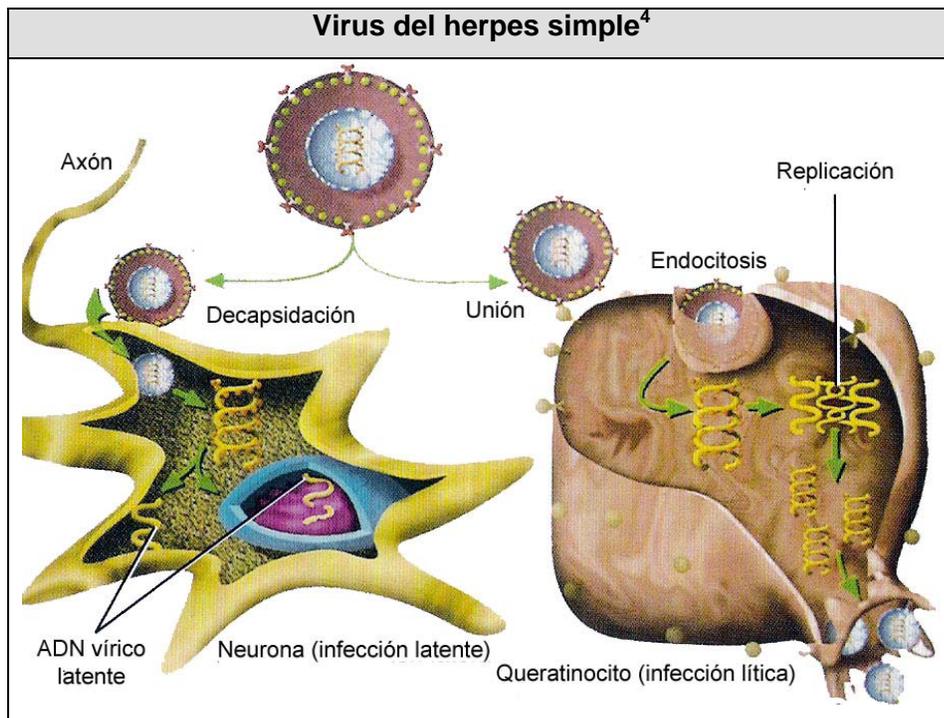
- El pene está conformado por tres columnas de tejido eréctil: dos cuerpos cavernosos y un cuerpo esponjoso. Los primeros se encuentran uno al lado del otro en la parte superior del pene, mientras que el último se ubica en la parte inferior.

- El glande es una zona muy sensible, constituye el final del cuerpo esponjoso y la parte más ancha del mismo. Tiene forma de cono.

- El prepucio es un pliegue de piel suelta que recubre el glande, puede ser retirado hacia atrás para dejar el glande expuesto, o puede incluso eliminarse a través de una sencilla intervención quirúrgica. El área de la parte inferior del pene de donde se sujeta el prepucio se llama frenillo.⁸

4. MICROBIOLOGÍA

El núcleo del virus del herpes simple (VHS), está constituido por una sola cadena de ADN. La crómátide contiene más de 80 genes que están divididos en tres grupos, según su función durante la replicación. El gran tamaño del genoma de este virus le permite codificar numerosas proteínas de la replicación y el metabolismo celular, lo que le hace capaz de sobrevivir y convertirse en ubicuo en la población. El virus es lítico para las células epiteliales humanas y permanece latente en el tejido nervioso. La replicación tiene lugar principalmente en células epiteliales y conduce a muerte celular y liberación de hasta 200.000 viriones. Durante la liberación no todos los viriones adquieren una envoltura a partir de la membrana citoplasmática de la célula; el tiempo de supervivencia de estos viriones es muy corto.⁴



El genoma de ADN de los dos tipos de VHS son moléculas lineales de doble cadena, con peso molecular aproximado de 10 y está compuesto de unos 160 pares de kilobases. Sus ácidos nucleicos demuestran cerca de 50% de homología en la secuencia de las bases. El VHS-1 y el VHS-2 comparten antígenos en casi todas las glucoproteínas de la superficie y en otros polipéptidos estructurales; el VHS-1 y el VHS-2 tienen numerosas cepas.⁹

5. EPIDEMIOLOGÍA

Los virus del herpes simple tienen una distribución mundial y se encuentran hasta en las poblaciones humanas más remotas. No existen vectores animales conocidos para los VHS y aunque los animales de experimentación pueden ser infectados con facilidad, el único huésped natural parece ser el hombre.¹

La infección por VHS-1 se adquiere durante la infancia y la adolescencia y es notablemente más difundida que la infección por VHS-2. Se estima que el 90% de la población es seropositiva al VHS-1 a los 25 años de edad, aunque sólo el 10% de ella padeció una infección primaria sintomática. Por otra parte, alrededor de un 30% de los individuos presentan recurrencias. En cambio, la infección primaria por VHS-2 suele ser más tardía, ya que tiene lugar sobre todo después del inicio de la actividad sexual.

Los estudios serológicos indican que, en los países desarrollados, se está produciendo una epidemia de infecciones por el VHS-2, con un incremento de 15 a 25% en la seroprevalencia en las dos últimas décadas.^{5, 10, 11, 12, 13}

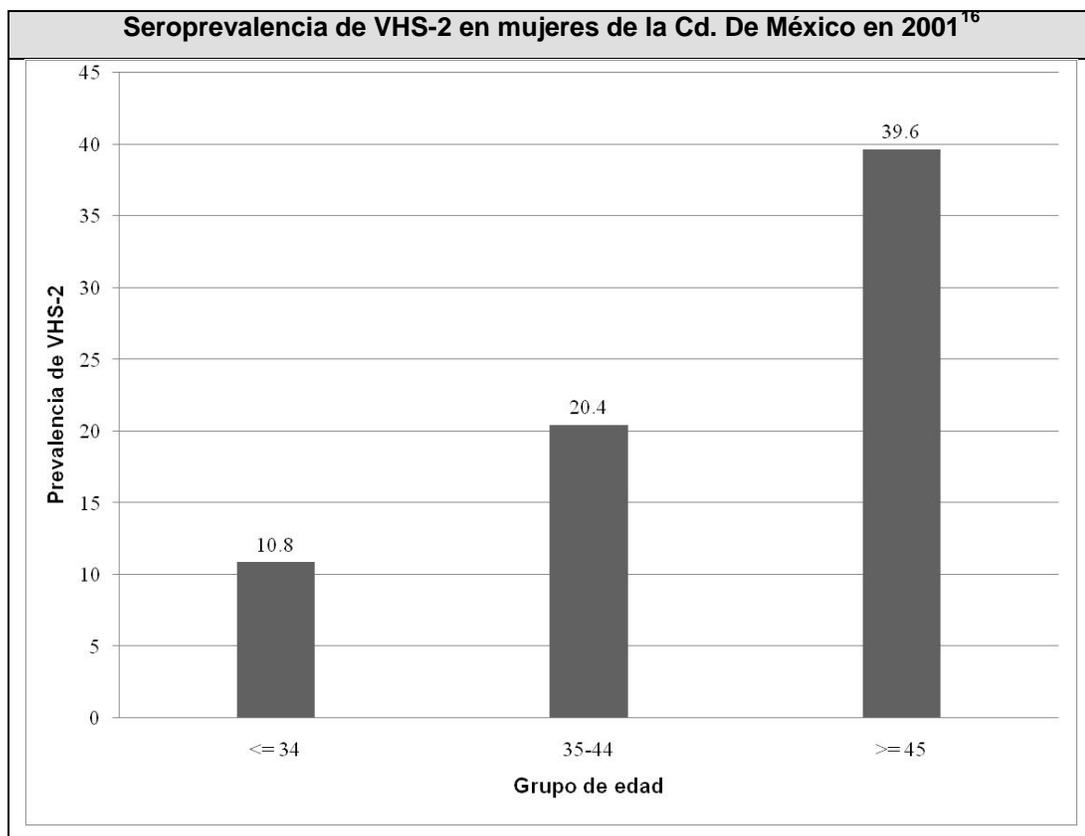
La prevalencia del VHS-2 es, en general, más alta en África y América, menor en el sur de Europa que en el norte de Europa y Norte América, y menor en Asia. La prevalencia de VHS-1 y VHS-2, en general y por edad, varía notablemente por país, región dentro de cada país y subgrupo de población. La prevalencia específica por edad al VHS-2 es comúnmente mayor en mujeres que en hombres y en poblaciones con comportamiento sexual de alto riesgo. La prevalencia de VHS-2 ha aumentado en los Estados Unidos pero no están disponibles datos nacionales de otros países, y cuando lo están frecuentemente se limitan a un área local específica y/ o población.¹³

El primer estudio de seroprevalencia realizado en la Ciudad de México en trabajadoras sexuales publicado el año 1999 (con datos de 1992), revela que 56.2% fueron seropositivas tanto al VHS-1 como al VHS-2, fueron seropositivas al 93.9% al VHS-1 y 60.8% al VHS-2, sólo 1.8% fueron seronegativas a ambos tipos. El mismo estudio señala que la

seroprevalencia al VHS-2 en esa población es menor a la que indican otros estudios de Estados Unidos, Japón y África en poblaciones similares, un estudio en particular señala que la seroprevalencia a nivel mundial en esa población es de 60 a 90%.^{14,15}

Otros datos señalan que en mujeres que acuden a clínicas de planificación familiar la seroprevalencia al VHS-2 es de 17.9%, en mujeres no prostitutas que van a asesorías sobre enfermedades de transmisión sexual es de 29.3%; en empleados hombres de bares donde se ejerce la prostitución es de 32.4%, ahí mismo en homosexuales es de 51.4% y en heterosexuales es de 14.6%.¹⁵

La Secretaría de Salud en nuestro país indica que la tasa de incidencia del herpes genital diagnosticado clínicamente, fue de 7 casos por 100,000 habitantes durante el año 2001. En la Ciudad de México la seroprevalencia estimada de VHS-2 en la población general de mujeres fue de 35.8%.^{16, 17}



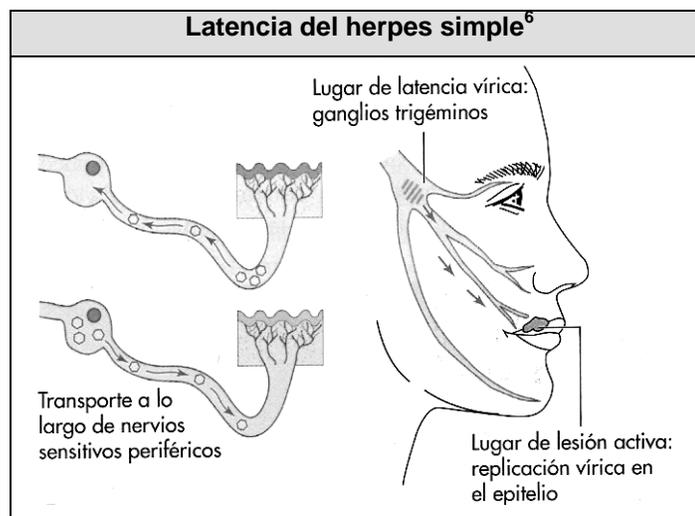
En el 2000 la seroprevalencia al VHS-2 en jóvenes de 15 a 24 años en Morelos fue de 19.6%; pero en el 2003 hubo un incremento entre los más jóvenes, siendo de 7.6% en los estudiantes de secundaria, de 6.3% en los de preparatoria y de 3.1 en los de universidad, contrariamente a la suposición que relaciona el tiempo de exposición y el número de parejas con la infección de herpes. En el 2005 en una universidad de Morelos la seroprevalencia en la población estudiada fue de 5.9% en promedio, de 7% en mujeres y de 4.3 en hombres.¹⁸

En los recién nacidos el virus se transmite principalmente a través del tracto genital materno. La mayoría de estas infecciones son causadas por VHS-2, aunque alrededor del 15% es producido por el VHS-1. La incidencia de herpes neonatal es baja, sólo el 1% de los niños expuestos desarrollan la enfermedad. Además, el aumento de las infecciones por VHS-2 no ha producido un aumento del herpes neonatal. En E. U. en el 2005 fue de aproximadamente 11 a 33 casos por cada 100,000 nacimientos y no ha cambiado significativamente en los últimos 20 años. La incidencia promedio es de 1 en 1900 en mujeres sin anticuerpos al herpes y de 1 en 8000 en mujeres seropositivas al VHS-1 y al VHS-2.^{5, 10, 11, 19}

6. PATOGENIA

La exposición al VHS de superficies mucosas o sitios cutáneos erosionados permite la entrada del virus y el comienzo de su replicación en las células de la epidermis y la dermis.¹

El virus del herpes simple produce una infección primaria e infecciones recurrentes.



Durante la infección primaria la partícula viral penetra en los nervios sensitivos y migra, a lo largo de los axones, hacia los ganglios nerviosos, lo que le permite eludir la respuesta inmune. Durante la etapa de latencia, el ADN viral se mantiene como un episoma, con una expresión limitada de genes específicos del virus necesario para el mantenimiento de la latencia.

En la infección primaria, las etapas iniciales implican la adhesión mediada por la glucoproteína de la cubierta del virus a receptores no identificados y la fusión con la membrana de la célula del huésped. El ADN viral liberado en el citoplasma se transporta a través de los poros nucleares hacia el núcleo. Aquí ocurre síntesis de ADN viral nuevo y transcripción del ARNm. El virus protruye por la membrana nuclear; este proceso brinda el material de la cubierta a las partículas virales, que son luego transportadas por el citoplasma al exterior de la célula, de manera similar al movimiento de otras proteínas.⁵

Los cambios patológicos de la infección aguda consisten en la aparición de las células gigantes multinucleadas, la degeneración en balón de las células epiteliales, la necrosis focal, los cuerpos eosinófilos de inclusión intranuclear y una respuesta inflamatoria caracterizada por un infiltrado inicial de polimorfonucleares y un infiltrado subsecuente de mononucleares. El virus puede diseminarse hacia y entre las neuronas, o a través de las redes celulares de sostén de un axón o nervio, lo que da lugar a la infección latente en los ganglios nerviosos sensitivos y autonómicos. La diseminación del virus ocurre por transferencias entre las células; de ahí que no se afecte por la inmunoglobulina circulante.

La infección latente del tejido nervioso por VHS no origina la muerte de la célula; sin embargo, no se ha entendido del todo el mecanismo exacto de la latencia del genoma viral. El genoma del VHS existe en forma circular en células neuronales con infección latente. La transcripción de sólo una porción pequeña del genoma viral es abortiva y no parece relacionarse con cantidades detectables de los polipéptidos tempranos o tardíos. Por lo tanto, los antivirales dirigidos contra la polimerasa del ADN viral no erradican el virus en el estado latente.

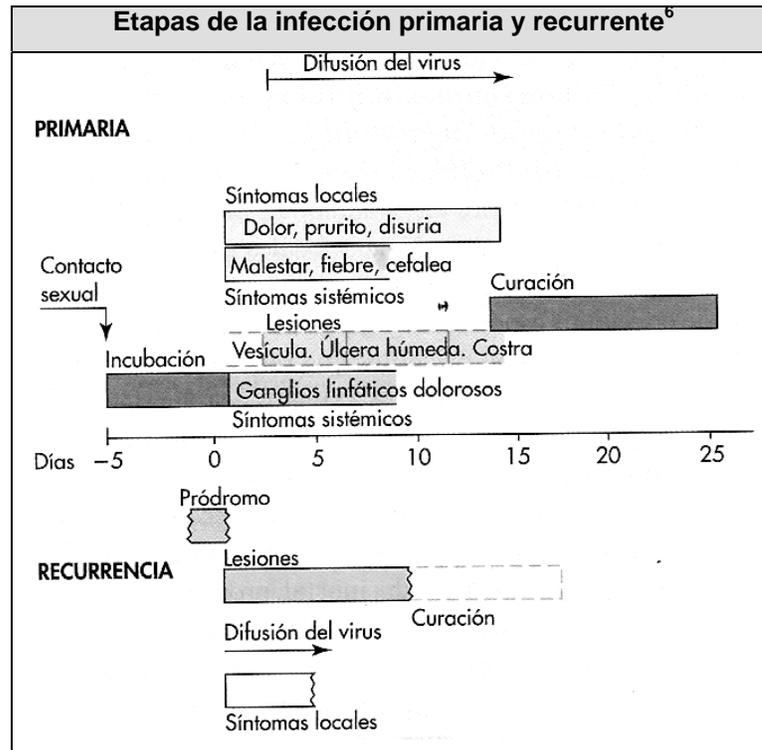
La reactivación del virus de células ganglionares con infección latente y la liberación subsecuente de viriones infectantes es la causa de la mayor parte de las recurrencias, infecciones genitales y bucolabiales.⁹

En la infección oral, los ganglios infectados con mayor frecuencia son los del trigémino, aunque también hay extensión hacia otras áreas. En la infección genital, son los de las raíces nerviosas sacras.

Durante la fase inicial de la infección hay replicación viral en los ganglios y el tejido nervioso contiguo. Luego el virus se disemina hacia otras superficies cutáneas mucosas por migración centrífuga de viriones infecciosos a través de los nervios sensitivos periféricos.¹

7. CUADRO CLÍNICO

Los dos tipos del VHS suelen presentarse en una infección primaria e infecciones recurrentes, que pueden ser sintomáticas o asintomáticas. La infección sintomática es cuando el virus se manifiesta con lesiones y síntomas característicos. Si es la primera vez que una persona seronegativa a cualquiera de los dos tipos del VHS presenta esta sintomatología se denomina primer episodio, pero si la persona ha sido infectada previamente por alguno de los dos tipos de VHS se le denomina primer episodio no-primario.²⁰



Después de la infección primaria el virus entra en un estado de latencia y posteriormente puede reactivarse por distintos factores, cuando esto ocurre se manifiesta como una infección recurrente. Las infecciones recurrentes suelen ser más leves y de menor duración que las infecciones primarias sintomáticas.

Cuando la persona carece de historia, signos o síntomas; pero presenta anticuerpos frente a cualquiera de los dos tipos del VHS se dice que tiene una infección asintomática.¹⁰

Existe una hipótesis, la cual dice que las personas que han sido infectadas previamente con algún tipo de VHS y son después infectadas por el otro tipo son menos propensas a presentar los signos y síntomas clásicos, ya que supuestamente los anticuerpos para un tipo de VHS proveen protección parcial contra la infección con el otro tipo. Sin embargo, un estudio de seroprevalencia realizado el 2001 en Holanda sostiene que una infección previa por VHS-1 no reduce la susceptibilidad a una infección genital de VHS-2.^{20, 15, 21}

7.1 Herpes oral

La infección de herpes oral consiste en lesiones vesiculares características, únicas o agrupadas, que se vuelven pustulares y coalescen para formar úlceras únicas o múltiples. En superficies secas, estas úlceras forman costras antes de curar; en las mucosas la reepitelización es directa.

7.1.1 Infección primaria

La infección primaria a menudo es asintomática. Al manifestarse suele hacerlo como gingivoestomatitis con fiebre y lesiones vesiculares o ulceradas que afectan la mucosa bucal, lengua, encías y faringe.⁹

Suele aparecer entre 1 y 5 años de edad, afectando ocasionalmente al adolescente y adulto joven, siendo rara su presentación antes de los 6 meses y después de los 40 años. Comienza con unos síntomas prodrómicos como fiebre alta (39° C), irritabilidad, malestar general, artralgia y cefaleas, siendo muy frecuentes la presencia de adenopatías submandibulares y un eritema faríngeo. A los 3 o 5 días aparece una gingivitis con encías rojas y tumefactas, hemorrágicas y una importante odinofagia. En el término de 2 o 3 días más se observan múltiples vesículas en labios, lengua, mucosas yugales, paladar y faringe; son de contenido claro amarillento y se rompen

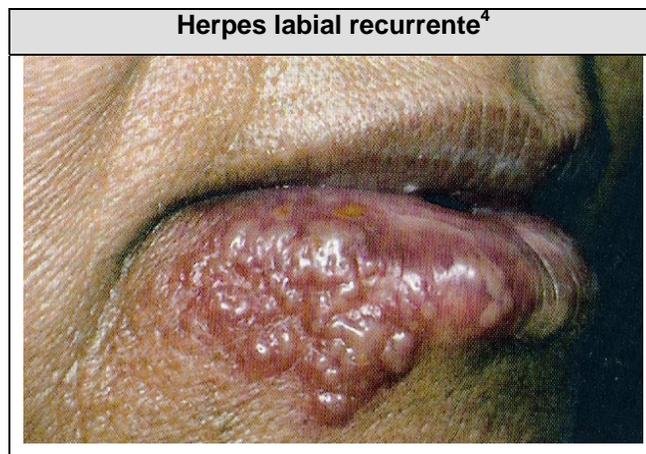
con facilidad dejando erosiones dolorosas, que curarán espontáneamente en un período de 8 a 10 días sin dejar cicatriz.²²



La lesión se resuelve cuando se desarrollan respuestas de anticuerpos. Luego de la infección inicial, el virus queda latente en los ganglios de las raíces nerviosas sensitivas del nervio trigémino durante toda la vida y bajo ciertas circunstancias puede reactivarse y extenderse por los nervios sensitivos para provocar lesiones herpéticas en el lugar de la infección original.^{9, 23}

7.1.2 Infección recurrente labial

Es más frecuente en adultos, siendo rara su aparición en niños. El VHS se reactiva y excreta por la saliva. La reactivación suele ser de una fuente latente única, lo típico es que las lesiones sean unilaterales.



Su recurrencia viene antecedida por una etapa prodrómica, que se caracteriza por un hormigueo o ardor premonitorio en la zona. Transcurridos 2 o 3 días, aparecen vesículas agrupadas en ramillete de contenido claro-amarillento y con un tamaño que oscila entre 1 y 10 mm. Las vesículas se rompen y desecan, apareciendo costras que curan sin cicatriz en el período de 8 a 15 días. No son frecuentes las molestias sistémicas.^{9, 22}

7.1.3 Infección recurrente intraoral

Esta infección de herpes suele presentarse con frecuencia y de forma característica en los pacientes inmunodeprimidos, ya que sólo lo presenta el 40% de los enfermos con linfomas, leucemias, tratamientos quimioterápicos, corticoides, trasplantes renales y SIDA.

Las lesiones suelen ser atípicas en localización y apariencia, cuando se presentan son úlceras crateriformes, bien definidas en relieve y márgenes blanquecinos, el área central es roja y con pseudemembranas blanco-grisáceas. Aparecen más frecuentemente en el paladar y los bordes alveolares, siguiéndole en importancia la lengua, la mucosa yugal, el suelo de la boca y los labios.

Hay posibilidad de diseminación, se presenta gran dolor en la cavidad oral y esto le impedirá a la persona comer, siendo la malnutrición una de las causas de morbilidad más importantes.²²

7.2 Herpes genital

El cuadro clínico en los hombres se caracteriza por la presencia de vesículas sobre el glande o el prepucio, las que se asocian con adenopatías, disurias y malestar general. En las mujeres las lesiones suelen asentarse en la vulva y la vagina, si bien el compromiso principal está en el cuello uterino. El diagnóstico del herpes genital es principalmente clínico, basado en los antecedentes y el examen físico.⁵

Tanto el VHS-1 como el VHS-2 pueden producir infecciones genitales, rectales y perianales sintomáticas o asintomáticas.¹



7.2.1 Infección primaria

El primer episodio de herpes genital se caracteriza por fiebre, cefalea, malestar general y mialgias. Los síntomas locales principales son dolor, prurito, disuria, exudado vaginal y linfadenopatía inguinal bilateral y dolorosa que persiste por semanas a meses.¹

El período de incubación promedio desde el contacto sexual hasta el inicio de las lesiones es de cinco días. Las lesiones empiezan como pequeñas pápulas eritematosas que pronto se transforman en vesículas y luego en pústulas. En 3 a 5 días, se rompen las lesiones vesícolopustulares para formar úlceras dolorosas coalescentes que terminan por secarse; algunas forman costras y sanan sin dejar cicatriz. Las lesiones genitales suelen ser múltiples, bilaterales y extensas. El primer episodio de la enfermedad dura de 20 a 30 días. En más del 80% de las mujeres también se infectan la uretra y

el cuello uterino, con úlceras discretas o coalescentes en el exocérvix, este tipo de lesión puede presentarse con sangrado intermitente y flujo vaginal. Pueden ocurrir disuria y síndrome de retención urinaria debido a las lesiones uretrales y al contacto de la orina con las lesiones vulvares.^{9, 20}

7.2.2 Infección recurrente

El herpes genital recurrente es de menor duración, se localiza en la región genital y no presenta síntomas sistémicos. Hay parestesias prodrómicas en periné, genitales o nalgas 12 a 24 horas antes de que aparezcan las lesiones. El herpes genital recurrente se presenta con lesiones vesiculares agrupadas en la región de los genitales externos. Los síntomas locales, como dolor y prurito, son leves, y duran de 4 a 5 días y las lesiones, 10 a 14 días.⁹

Las recurrencias son espontáneas, pero diversos factores tales como: fiebre; daños a los nervios o a los tejidos; estrés emocional o físico; exposición al calor, frío y luz ultravioleta; inmunosupresión; menstruación; infección concurrente; fatiga; y relaciones sexuales han sido asociados con las recurrencias.²⁰

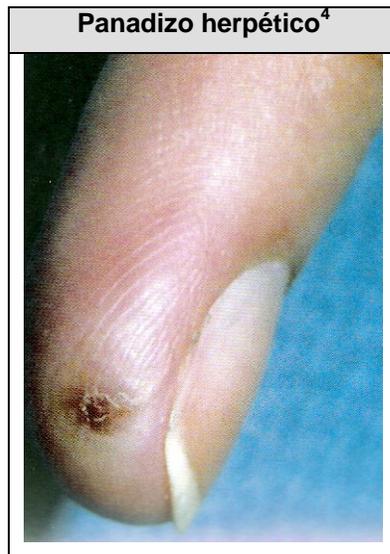
Las tasas de recurrencia de la enfermedad genital varían de acuerdo con el subtipo viral: entre los pacientes con un primer episodio de infección por VHS-2 y VHS-1 la tasa de recurrencia a los 12 meses son del 90 y 50% respectivamente. El tiempo promedio de la primera recurrencia por VHS-2 es a los 50 días del primer episodio y por VHS-1 después de 1 año. El promedio de recurrencias es de 4 por año, aproximadamente 90% de los pacientes tiene al menos una recurrencia durante el primer año. Las tasas de recurrencia disminuyen a lo largo del tiempo en la mayoría de las personas, aunque este patrón es variable, los hombres presentan más recurrencias que las mujeres.^{1, 20, 24}

7.3 Panadizo herpético

El panadizo herpético es una infección de los dedos de la mano por VHS puede ocurrir como complicación de un herpes oral o genital primario por la inoculación del virus a través de una fisura en la superficie epidérmica o por la introducción directa del virus en la mano debido a exposición laboral o de otro tipo. El agente causal principal de estas infecciones es el VHS-2.⁹

Los signos y síntomas clínicos son edema, eritema y dolor a la presión localizado en el dedo afectado. Son frecuentes la fiebre, la linfadenitis y linfadenopatía epitrocLEAR y axilar. La infección puede recurrir.

Es esencial realizar un diagnóstico rápido, para evitar tratamientos quirúrgicos innecesarios que posiblemente exacerben la infección, favorezcan la transmisión viral o ambas cosas. Se recomienda la administración de quimioterapia antiviral para acelerar el proceso de curación.¹



7.4 Herpes de los gladiadores

El VHS puede infectar casi cualquier área de la piel. Se han descrito infecciones mucocutáneas por VHS en el tórax, las orejas, la cara y las manos de los luchadores. La transmisión de estas infecciones es facilitada por los traumatismos de la piel ocurridos durante la lucha.¹

7.5 Infecciones oculares

La infección de los ojos por HSV es la causa más frecuente de ceguera corneana en los Estados Unidos. La queratitis por VHS se presenta con un comienzo agudo de dolor, visión borrosa, conjuntivitis y lesiones dendríticas características de la córnea.



El tratamiento antiviral tópico, el tratamiento con interferón o una combinación de estos métodos aceleran la curación. Son frecuentes las recurrencias y las estructuras más profundas del ojo pueden sufrir daños inmunopatológicos. En neonatos o en pacientes con infección VIH puede haber coriorretinitis, por lo general una manifestación de infección diseminada.¹

7.6 Complicaciones

Por razones desconocidas, las mujeres tienen una infección primaria de herpes genital más severa, más síntomas constitucionales y complicaciones que los hombres. Esto puede ser el resultado de una mayor superficie afectada en las mujeres y la capacidad del virus de difundirse más fácilmente en superficies húmedas. Se puede requerir hospitalización si hay retención urinaria, meningitis y síntomas constitucionales severos.^{20, 24}

Meningitis aséptica. Hasta el 25% de las mujeres pueden desarrollar meningitis aséptica. Los síntomas predominantes consisten en fiebre, cefalea, vómitos, fotofobia y rigidez de nuca. Los síntomas meníngeos por lo general comienzan 3 a 12 días después de la instalación de las lesiones genitales, alcanzan su expresión máxima a los 2 a 4 días de enfermedad y ceden gradualmente en 2 a 3 días. En las personas inmunocompetentes la meningitis aséptica asociada al herpes genital suele ser una enfermedad benigna, aunque desagradable. Los signos y síntomas de encefalitis son infrecuentes y las secuelas neurológicas son raras. El empleo de quimioterapia antiviral por vía sistémica para tratar el herpes genital primario disminuye el desarrollo posterior de meningitis aséptica.

- Lesiones extragenitales: Las lesiones extragenitales se localizan con mayor frecuencia en las nalgas, las ingles o los muslos, aunque también pueden estar afectados los dedos de las manos y los ojos. Entre los pacientes con infección primaria por VHS-2, el 9% desarrolla lesiones extragenitales, la mayor parte de las veces localizadas en las nalgas. Los pacientes con infección primaria por VHS-1, el 25% presenta lesiones extragenitales, las que son más frecuentes en la boca o alrededor de ésta. La infección perianal con proctitis asociada es común en los hombres homosexuales.^{1, 20}



- Infección diseminada: La diseminación cutánea por lo general ocurre en etapas tempranas de la enfermedad o durante la reactivación de la infección genital por el VHS en pacientes inmunosuprimidos y con frecuencia se asocia con meningitis aséptica, hepatitis, neumonía intersticial, neumonitis o artritis, manifestaciones similares a las de la infección diseminada en el neonato. Las infecciones viscerales diseminadas en los pacientes inmunosuprimidos y en las mujeres embarazadas implican una mortalidad elevada y deben tratarse con quimioterapia antiviral por vía sistémica.¹

8. MÉTODOS DE TRANSMISIÓN

El VHS se transmite a través del líquido de las vesículas, la saliva y las secreciones vaginales. El lugar de la infección y, por tanto, de la enfermedad se ve determinada fundamentalmente por el tipo de combinación de membranas mucosas. Ambos tipos pueden provocar infecciones orales y genitales.

El VHS-1 suele contagiarse por contacto bucal o al compartir vasos, cepillos de dientes u otros objetos contaminados con saliva. La infección por el VHS-1 de los dedos o el organismo puede ser el resultado del contacto de la boca con la piel, y el virus penetra a través de una grieta en ésta. El sexo oral es una ruta común de transmisión de infecciones de herpes genital, aunque muchas personas y médicos no lo saben. Puede ocurrir la autoinoculación a diferentes áreas del cuerpo, debido a que las parestesias asociadas al herpes oral ocasionan que los pacientes se toquen repetidamente la lesión infectada.

El VHS-2 se disemina principalmente por contacto sexual o inoculación, o una madre infectada puede contagiar a su hijo en el momento de nacer, aunque las infecciones congénitas y postnatales también pueden ocurrir. Dependiendo de las prácticas sexuales del sujeto y de su higiene, el VHS-2 puede infectar los genitales, los tejidos anorrectales, o la bucofaringe.

La transmisión por individuos asintomáticos en relaciones monógamas puede ocurrir después de varios años, causando preocupaciones severas.^{6,}

20, 25, 26

8.1 Factores de riesgo

El factor de riesgo más importante en la transmisión de herpes genital es el número de parejas sexuales de una persona a lo largo de toda su vida, conjuntamente, entre más edad se tenga, mayores son las probabilidades de haber estado en contacto con una persona infectada. Por la misma razón, si la actividad sexual se inició en o antes de los 17 años, se corre mayor riesgo de infección.^{17, 20, 27}

Un estudio realizado en 2001 en mujeres de la Ciudad de México señaló que la alta prevalencia de herpes genital en mujeres predominantemente monógamas, puede ser debido al comportamiento sexual de alto riesgo de sus parejas.¹⁷

También son factores de riesgo: raza, género (mayor susceptibilidad en las mujeres), haber padecido alguna enfermedad de transmisión sexual, haber presentado lesiones genitales sin diagnosticar, poca habilidad para reconocer las lesiones herpéticas, que el compañero sexual esté diagnosticado con infección de VHS genital, duración de la relación de pareja, estar infectado con VIH, frecuencia de las relaciones sexuales, falta de uso del condón.^{20, 28}

9. DIAGNÓSTICO

Para establecer el diagnóstico de las infecciones por VHS es útil recurrir tanto a criterios clínicos como de laboratorio. Puede efectuarse un diagnóstico clínico preciso cuando hay lesiones vesiculosas múltiples sobre una base eritematosa.

El herpes genital se puede confundir con otras lesiones infecciosas (como sífilis, chancro, linfogranuloma venéreo y candidiasis) o no infecciosas (como enfermedad de Crohn, síndrome de Behcet, traumatismos, dermatitis, eritema multiforme, síndrome de Reiter, soriasis y liquen plano). La infección de la mucosa por VHS también puede presentarse como uretritis o faringitis sin lesiones cutáneas, que no son asociadas al herpes por las personas infectadas o sus médicos. Por lo tanto, se recomienda que se realicen estudios de laboratorio para confirmar el diagnóstico y orientar el tratamiento.

Hasta mediados de la década de los noventa los métodos comerciales disponibles sólo detectaban genéricamente la presencia de anticuerpos frente a los VHS, pero no distinguían específicamente los tipos VHS-1 y VHS-2, en la actualidad existen diversos métodos comerciales que pueden distinguir con precisión entre ambos tipos.^{1,10, 14, 25}

9.1 Métodos de diagnóstico

- Biopsia. Lo ideal es obtener la biopsia escisional de una vesícula intacta. Pueden observarse los efectos citopáticos víricos (ECP), como degeneración vacuolar, células epiteliales multinucleadas e inclusiones nucleares, en los cortes de tejidos teñidos con hematoxilina y eosina (H & E) de rutina. Las tinciones inmunológicas que utilizan anticuerpos monoclonales aplicados a cortes de tejido fijado pueden emplearse para identificar tipos específicos del virus del herpes.⁴

• Citología exfoliativa. Es una prueba simple, rápida y sensible para el diagnóstico siempre que se realice en las fases iniciales (estadio de vesícula o poco después de romperse ésta). La muestra se obtiene mediante punción de una vesícula intacta y exprimiendo el líquido vesicular sobre un portaobjetos de vidrio, o recogiendo de forma mecánica células de la base o los bordes de una lesión ulcerada y extendiéndolos sobre un portaobjetos para su estudio al microscopio. Los frotis se tiñen y examinan en busca de los efectos citopáticos (ECP) del virus sobre las células epiteliales. Los ECP observados son la presencia de cuerpos de inclusión, degeneración vacuolar y multinucleación de las células epiteliales. La prueba no es específica del VHS, porque se encuentran (ECP) similares en el epitelio de las lesiones del VVZ. La citología exfoliativa es especialmente útil en los pacientes inmunodeprimidos.^{4, 22}

• Aislamiento y cultivo del virus. Es una prueba altamente sensible para diferenciar entre el VHS-1 y el VHS-2. Es una prueba ampliamente disponible y es el método preferido para identificar la infección de herpes. La sensibilidad del aislamiento viral depende del estadio de las lesiones (con mayor sensibilidad en las lesiones vesiculosas que en las úlceras, 81% y 34% respectivamente), de si el paciente tiene un episodio inicial o recurrente de la enfermedad (con mayor sensibilidad en el primer episodio que en las recurrencias) y de si la muestra proviene de un paciente inmunosuprimido o inmunocompetente (con más antígenos en los pacientes inmunosuprimidos). La muestra se toma con un hisopo de algodón si la lesión es una úlcera, frotando el hisopo en el área afectada y evitando que se deseeque. Si se encuentran lesiones vesiculares, se debe aspirar con una jeringa y colocar el líquido obtenido sobre el medio de transporte. Cuando son costras, se deben mojar con agua estéril o solución salina, para luego frotar con el hisopo. Las células cultivadas se examinan en busca de los ECP presentes en las células epiteliales. Las concentraciones altas de virus producirán cambios en las células

cultivadas después de 24 horas; la media de tiempo para una prueba positiva es de 24 a 72 horas.^{1, 4, 20, 22}

- Detección de antígenos víricos:

- Inmunofluorescencia. La muestra consiste en frotis o suspensiones de células teñidas con anticuerpos contra los antígenos VHS-1 y VHS-2. Los anticuerpos están marcados con un colorante fluorescente visible al microscopio o con instrumentos espectroscópicos. Esta técnica no es tan sensible como el método de cultivo. Utiliza anticuerpos específicos. Es un método rápido y sensible aunque presenta el problema de ser una técnica laboriosa y automatizable. La inmunofluorescencia de los frotis citológicos es de extraordinaria utilidad, ya que en más del 80% de los casos se confirma la infección herpética en menos de una hora.^{4, 22}
- Mediante la utilización del enzimoimmunoanálisis (ELISA) para detectar antígenos víricos se pueden procesar muchas muestras, por ser una técnica automatizada y, por tanto, de mucha utilidad práctica. Además es un método rápido, barato y puede ser efectuado en clínicas sin aparatos. Todo ello será de gran utilidad en los pacientes neoplásicos que necesitan un diagnóstico y tratamiento rápido.
- Estas técnicas tienen una especificidad de 80-95% y una sensibilidad superior al 80%, aunque es conveniente que las muestras se tomen al inicio de los síntomas.²²
- La detección de antígenos parece tener sólo alrededor del 50% de la sensibilidad del aislamiento viral para identificar VHS en secreciones cervicales o salivales procedentes de pacientes asintomáticos.¹

- Serología. Es una prueba indirecta en la cual se examinan muestras de sangre para detectar en el suero los niveles de anticuerpos contra los antígenos víricos específicos de cada tipo de VHS, aunque no distinguen

el lugar de la infección (oral o genital). Los métodos serológicos son útiles para la clasificación de los episodios de las infecciones herpéticas y han contribuido a un mejor conocimiento de la historia natural del herpes genital, esta prueba también es útil en presencia de cultivos falsos negativos, lo cual es común en pacientes con infección recurrente y en la etapa final de la enfermedad. Además permiten la identificación de portadores asintomáticos del VHS-2 en poblaciones de riesgo, como los pacientes atendidos en las clínicas de enfermedades de transmisión sexual, que contribuyen a la diseminación del virus en las fases de liberación asintomática y, por la interacción con el VIH, facilitando la transmisión y adquisición de éste último.^{4, 10, 20}

- Reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Con esta prueba se pretende amplificar y comprobar la secuencia del ADN vírico. Esta prueba ha demostrado su gran utilidad en los casos en que los cultivos no dieron resultados positivos, por contaminación o porque se tomaron tarde clínicamente, cuando las lesiones ya estaban evolucionadas, además la prueba de PCR tiene mayor sensibilidad que la del cultivo viral tradicional, 95% contra 75%. Tienen gran aplicación a la hora de diferenciar los tipos antigénicos 1 y 2 de este virus. Se utiliza para el diagnóstico de encefalitis herpética, ya que los resultados son más rápidos que en el cultivo viral.^{20, 22}

- Microscopía electrónica. Se observan directamente los virus o partículas víricas en el interior de la célula epitelial. Tiene el inconveniente de lo costoso y laborioso de la técnica, así como el de su especificidad que es de 50-80%.

Se ha estudiado comparativamente el valor de la citología exfoliativa, el cultivo y el análisis mediante inmunofluorescencia de los frotis epiteliales en el diagnóstico del herpes simple y comprobaron que el cultivo vírico proporcionaba el mayor número de resultados positivos, con una sensibilidad y especificidad del 100%, siempre y cuando se tome la muestra en las 24 primeras horas de la aparición de las lesiones.²²

10. PREVENCIÓN

Para prevenir el herpes oral lo principal es evitar el contacto con fluidos de una persona infectada con VHS con lesiones activas. Además es importante destinar platos, vasos y cubiertos de la persona para su uso exclusivo durante un episodio sintomático de la enfermedad.²⁹

La recomendación principal para prevenir la transmisión y adquisición de herpes genital es abstenerse de la actividad sexual en presencia de lesiones o síntomas prodromales.²⁰

Para reducir la transmisión de herpes genital se recomiendan además del tratamiento antiviral, prácticas de sexo seguro y orientación. Se ha demostrado que el uso del condón reduce las tasas de transmisión de herpes genital significativamente en mujeres susceptibles pero no en hombres. Para ser efectivo el condón debe cubrir completamente las lesiones del pene de un hombre infectado. Las posibles fallas del condón contra la protección del herpes son que el virus se libera desde múltiples lugares, algunos de los cuales no se protegen con el uso del condón, contacto genital previo a la penetración, ruptura o desplazamiento del condón.^{20, 28, 30}

Las personas infectadas deben informar a sus parejas sexuales sobre su estado serológico. Los métodos de detección de anticuerpos de tipo específico son muy útiles en las parejas sexuales en las cuales un miembro de la misma tiene historia o lesiones de herpes genital y el otro no (serodiscordancia), ya que permiten comprobar la ausencia de la infección y, por lo tanto, aconsejar y tratar de reducir el riesgo de transmisión a partir del infectado. Un 25% de los casos con serodiscordancia se resuelven con las pruebas serológicas, existiendo dos posibilidades: la transmisión subclínica de la infección a partir de su actual pareja o la adquisición no reconocida en una relación anterior.^{10, 20}

10.1 Vacunas contra el VHS

Las complicaciones médicamente serias de la infección por el VHS son raras, pero constituyen una carga significativa debido al aumento en las tasas de seropositividad al VHS en la población. Se han realizado varias pruebas de vacunación profilácticas y terapéuticas para la prevención o el tratamiento de la infección por VHS, en la actualidad existe una vacuna en etapa experimental que sólo sirve para las mujeres, pero aun no se ha encontrado una vacuna efectiva para ambos sexos.³¹

Una vacuna sería considerada exitosa si: mitiga los episodios clínicos primarios, previene la colonización de los ganglios, ayuda a reducir la frecuencia o severidad de las recurrencias, reduce la liberación viral en individuos activamente infectados o asintomáticos; pero principalmente evitar la infección de persona a persona.

La aplicación de la vacuna debería ser en la adolescencia, antes del inicio de la actividad sexual. A los individuos infectados que tienen varias recurrencias no les serviría la vacuna.

Para las pruebas de vacunación los candidatos ideales son aquellos que son seronegativos, pero que están en alto riesgo de adquirir la infección.³²

Las dificultades asociadas con el desarrollo de vacunas profilácticas y terapéuticas efectivas contra el VHS incluyen: la complejidad del ciclo vital del virus y el relativamente pobre entendimiento del rol de la inmunidad en la prevención de la infección, síntomas clínicos y/o la replicación del virus endógeno reactivado.³³

11. TRATAMIENTO

La infección por VHS una vez adquirida queda latente en el organismo y es incurable, por lo que su tratamiento se enfoca en mejorar la calidad de vida de los pacientes al disminuir las molestias causadas por la infección, la frecuencia de las recurrencias y la presión psicológica que éstas generan, esto último ofreciendo asesoría sobre su enfermedad.

La resolución de las lesiones víricas depende de la competencia del sistema inmunitario del paciente. El uso de fármacos antivirales para el tratamiento de las infecciones por el VHS-1 y VHS-2 ha convertido el manejo clínico de estas infecciones en una parte habitual de la práctica clínica. En las infecciones mucocutáneas y viscerales por VHS el aciclovir, el valaciclovir y el famciclovir han sido los pilares del tratamiento. Existen varios agentes antivirales para uso tópico en las infecciones oculares por VHS: idoxuridina, trifluorotimidina, vidarabina tópica y cidofovir.^{1, 4}

Otras medidas para disminuir las molestias causadas por las lesiones herpéticas genitales son: mantener el área afectada limpia y seca para prevenir infecciones secundarias; usar ropa holgada y ropa interior de algodón; evitar tocar las lesiones y lavarse las manos después si hay contacto con ellas; aplicar compresas de hielo o de bicarbonato de sodio.²⁰

11.1 Tratamiento psicológico

El diagnóstico causa una preocupación considerable, para aliviar esa presión es útil brindar información y asesorías sobre la enfermedad a todos los pacientes. La asesoría debe ser tan práctica como sea posible y enfocarse en las situaciones personales particulares.

La asesoría debe cubrir: la historia natural de la enfermedad, el uso de medicamentos antivirales para control de los síntomas, el riesgo de transmisión sexual y otros medios relacionados a la situación actual del paciente, el riesgo de transmisión durante el embarazo.

11.2 Tratamiento antiviral

Los antivirales, para ser efectivos deben bloquear la entrada viral o la salida de la célula o ser activos dentro de la célula. La eficacia clínica óptima en muchas enfermedades virales depende del inicio temprano del tratamiento o de la prevención de la infección.³⁴

El primer medicamento contra los herpes virus fue la vidarabina, aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en 1977. No obstante, sus efectos adversos limitaban su aplicación a infecciones muy graves por VHS y virus de varicela zoster. El descubrimiento y elaboración de aciclovir, aprobado en 1982, ofreció el primer tratamiento eficaz contra las infecciones menos graves por VHS y VVZ en pacientes ambulatorios. El aciclovir es el prototipo de un grupo de antiviricos que se fosforilan dentro de la célula por acción de una cinasa y luego de las enzimas del huésped, hasta convertirse en inhibidores de la síntesis de ADN vírico.^{12, 35}

Actualmente existen tres medicamentos administrados por vía oral con autorización para el tratamiento de infecciones por el VHS: aciclovir, valaciclovir y famciclovir. Estos tienen mecanismos de acción e indicaciones semejantes para su uso clínico; son bien tolerados, aunque el costo entre ellos varía significativamente y su uso depende de la solvencia económica del paciente. El aciclovir, el primero de ellos en tener autorización para uso clínico, ha sido el más estudiado, es el único medicamento anti-VHS disponible para uso por vía intravenosa en Estados Unidos. Ni el valaciclovir ni el famciclovir han sido completamente evaluados en pacientes pediátricos.^{20, 24, 35}

En un estudio se encontró que el uso de antivirales reducía el riesgo de recurrencias del 41 al 86%. De acuerdo a un análisis de PCR el aciclovir y el valaciclovir presentaban los mismos efectos supresores antivirales.¹²

Se puede desarrollar resistencia al aciclovir, valaciclovir y famciclovir en casos raros de infección por VHS o VVZ a través de la alteración a nivel de la timidina cinasa viral o de la polimerasa de ADN. En pacientes inmunocompetentes el porcentaje de resistencia es de <0.5%. Casi todos los

casos de resistencia viral se han observado en pacientes inmunocomprometidos, en especial en las personas infectados por VIH, el porcentaje de resistencia en esa población puede alcanzar 5 a 10%. En esos casos en se pueden utilizar medicamentos como foscarnet, cidofovir y trifluoridina, ya que estos no requieren ser activados por la timidina cinasa viral y por tanto, han conservado su actividad contra las cepas prevalentes de mayor resistencia^{1, 25, 34, 36}

11.2.1 Aciclovir

El aciclovir es un derivado de acíclico de guanosina con actividad clínica contra el VHS-1, VHS-2 y VVZ. El aciclovir requiere tres pasos de fosforilación para activarse: primero se convierte al derivado monofosfato a través de la acción timidina cinasa específica del virus y posteriormente se transforma en el compuesto di fosfato y trifosfato por acción de enzimas celulares del huésped. El aciclovir activa de modo selectivo y se acumula sólo en las células infectadas e inhibe la síntesis de ADN viral.

La biodisponibilidad del aciclovir por vía oral es de 15 a 20% y no se altera con la ingesta de alimentos. Las concentraciones séricas máximas son aproximadamente de 1 µg/ mL después de una dosis por vía oral de 200 mg, alcanzándose éstas dentro de 1.5 a 2 horas después de la administración del medicamento. El aciclovir se distribuye en la mayor parte de los tejidos y líquidos corporales para alcanzar concentraciones que son de 50 a 100% respecto a las concentraciones séricas. Las concentraciones en líquido cefalorraquídeo son de 50% de las concentraciones séricas.

El aciclovir se elimina principalmente a través de filtración glomerular y secreción tubular. Su vida media es de alrededor de 3 horas en pacientes con función renal normal y de 20 horas en pacientes con anuria.

- Uso clínico en el herpes oral: El uso de aciclovir, u otros agentes con mecanismo similar, acorta la duración del episodio de una infección oral primaria. El tratamiento de las lesiones orales primarias más generalizadas es paliativo, habitualmente, si se usan lavados bucales y

analgésicos. El tratamiento con aciclovir tópico es mucho menos eficaz que el tratamiento por vía oral para la infección primaria por VHS. En la infección recurrente, la ingesta por vía oral del fármaco reduce la duración media del dolor, pero no el tiempo de curación. Para que el tratamiento sea efectivo debe aplicarse en las primeras etapas de la enfermedad.^{4, 34, 37}

- Uso clínico en el herpes genital: El uso clínico del aciclovir en el herpes genital primario, reduce aproximadamente a cinco días la duración de los síntomas, el tiempo de diseminación viral y el tiempo de resolución de lesiones; en casos de herpes genital recurrente, el curso de los síntomas disminuye de 1 a 2 días. La supresión crónica a largo plazo de herpes genital con tratamiento por vía oral con aciclovir disminuye la frecuencia de las recurrencias sintomáticas (en un 70 a 80%) y de la liberación viral asintomática en pacientes con recurrencias frecuentes, contribuyendo así a disminuir la transmisión sexual. Los brotes pueden reaparecer una vez que se suspende el tratamiento supresivo con aciclovir. La dosis de aciclovir empleada para tratar la infección del SNC (30mg/kg/día) es el doble utilizada para el tratamiento de la enfermedad mucocutánea o visceral (15mg/kg/día).

- Uso clínico en pacientes inmunocomprometidos: El aciclovir ha demostrado ser eficaz para acortar la duración de los síntomas y las lesiones de las infecciones mucocutáneas por VHS en pacientes inmunocomprometidos. El aciclovir por vía intravenosa y por vía oral, el penciclovir y el famciclovir por vía intravenosa también evitan la reactivación del VHS en pacientes inmunocomprometidos durante la quimioterapia de inducción para la leucemia aguda o en el período inmediatamente posterior al trasplante de médula ósea. El aciclovir por vía intravenosa (30mg/kg/día administrados como una infusión de 10mg/kg durante 1 hora con intervalos de 8 horas) es eficaz para disminuir las tasas de mortalidad y morbilidad debidas a encefalitis por VHS. El comienzo temprano del tratamiento es crucial para el resultado. También

puede emplearse en la infección de neonatos por VHS e infecciones graves por VHS o VVZ.^{4, 34}

• Efectos adversos: El aciclovir es bien tolerado. En ocasiones puede producir náuseas, diarrea y cefalea. La infusión intravenosa se asocia con insuficiencia renal reversible debido a neuropatía cristalina o toxicidad neurológica (temblores, delirio, convulsiones); sin embargo son efectos raros si se tiene bien hidratado al paciente y se evita la aplicación rápida del medicamento. El uso diario crónico en esquema de supresión del medicamento por más de 10 años no se ha asociado a efectos adversos.^{12, 34, 47}

11.2.2 Valaciclovir

El valaciclovir es el éster L-valil del aciclovir. Se convierte rápido a aciclovir después de la administración por vía oral; dando lugar a concentraciones séricas 3 a 5 veces mayores que las que se logran después de la administración por vía oral de aciclovir y aproximadamente a las que se obtienen después de la administración intravenosa de este mismo. La biodisponibilidad después de la administración por vía oral es de 48%, por lo que la frecuencia de las dosis puede ser menor que en el aciclovir. Los estudios comparativos han demostrado eficacia similar o ligeramente superior de valaciclovir comparada con el aciclovir para todas las indicaciones. El valaciclovir se usa en el tratamiento del primer episodio o recurrencias del herpes genital, supresión de recurrencias frecuentes de herpes genital, tratamiento de infecciones por herpes zóster y recientemente, en esquema de un día de tratamiento para herpes oral.

El tratamiento una vez al día con valaciclovir en esquema de supresión crónica (500mg) en personas con herpes genital recurrente ha demostrado disminuir marcadamente el riesgo de transmisión sexual, pero no elimina el virus. El valaciclovir es bien tolerado, aunque puede haber náuseas, diarrea y cefalea. En pacientes con trasplante tratados con valaciclovir (8 g/día), los

efectos adversos más frecuentes fueron confusión, independientemente de la dosis, y alucinaciones.^{30, 34}

Hasta este momento pocas mujeres embarazadas han sido expuestas al valaciclovir, por lo que no existen datos suficientes sobre su seguridad en el embarazo; tampoco existen datos de seguridad en niños menores de 12 años. Un estudio realizado en el 2005 concluyó que la terapia antiviral con valaciclovir a las 36 semanas del embarazo no reduce significativamente la liberación viral a los siete días antes del parto de acuerdo a una prueba de PCR, aunque sí disminuía las recurrencias durante el parto.^{36, 38}

11.2.3 Famciclovir

El famciclovir es la prodroga éster diacetil de 6-desoxipenciclovir, un análogo acíclico de la guanósina. El famciclovir se convierte rápidamente a través de primer metabolismo hepático en penciclovir, molécula que comparte muchas características con el aciclovir.

El penciclovir no causa terminación de la cadena. El trifosfato de penciclovir tiene menor afinidad por la polimerasa de ADN viral que el trifosfato de aciclovir, pero alcanza mayores concentraciones a nivel intracelular y tiene un efecto intracelular más prolongado en modelos de experimentación.

La biodisponibilidad del penciclovir después de la administración por vía oral del famciclovir es de 70%; menos de 20% del compuesto se une a proteínas. La concentración sérica máxima de 2 µg/mL se logra después de la administración de una dosis de 250 mg por vía oral. Tiene una vida media intracelular de 10 horas en células infectadas con VHS-1, 20 horas en células infectadas con VHS-2. El penciclovir se excreta fundamentalmente por la orina.

El famciclovir administrado por vía oral es un tratamiento eficaz para el primer ataque y los ataques recurrentes de herpes genital y para los esquemas de supresión diaria crónica. También se usa el tratamiento de herpes zoster agudo.

El tratamiento por vía oral con famciclovir generalmente es bien tolerado, aunque puede haber cefalea, diarrea, náuseas.

Los sujetos de sexo masculino tratados diariamente con famciclovir (250 mg cada 12 horas) no tuvieron cambios de la morfología espermática o de la motilidad.³⁴

11.2.4 Penciclovir

El penciclovir, un análogo de la guanósina, es el metabolito con actividad biológica del famciclovir. La aplicación tópica de crema de penciclovir al 1% es eficaz en el tratamiento del herpes labial recurrente en adultos inmunocompetentes. Cuando el tratamiento se inicia 1 hora después del inicio de signos o síntomas y continúa la aplicación cada 2 horas durante 4 días, el tratamiento con penciclovir tópico disminuye la duración media de las lesiones, del dolor provocado por éstas, y de la diseminación de los virus en aproximadamente medio día en comparación con el placebo. Los efectos adversos son raros.³⁴

11.2.5 Foscarnet

El foscarnet (fosfonoformato trisódico) es un análogo del pirofosfato orgánico que inhibe a todos los virus herpéticos y al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El foscarnet inhibe la síntesis de ácido nucleico en el virus al interactuar directamente con la polimerasa de ADN del virus herpético o la transcriptasa inversa del VIH. Genera una actividad inhibitoria 100 veces mayor contra las polimerasas de ADN del virus herpético que contra la polimerasa de ADN α celular.

La biodisponibilidad oral del foscarnet es pequeña. Las concentraciones vítreas aproximadas en plasma y en el líquido cefalorraquídeo (LCR) promedian 66% de las plasmáticas en estado estable.

Más del 80% del foscarnet se excreta sin modificaciones por la orina gracias a la filtración glomerular y quizás a las secreción tubular.

Los efectos tóxicos que más obligan a limitar la dosis de foscarnet son la nefrotoxicosis y la hipocalcemia sintomática.

El foscarnet por vía intravenosa resulta eficaz para el tratamiento de infecciones por VHS y VVZ resistentes al aciclovir.

En las infecciones mucocutáneas por VHS resistente al aciclovir, el uso de dosis menores de foscarnet (40mg/kg de peso cada 8 horas, por siete días o más) conlleva terminación de la liberación del virus y curación completa de las lesiones en cerca de 75% de los pacientes.³⁵

11.2.6 Cidofovir

El cidofovir es un análogo nucleótido que existe en forma de fosfanato o monofosfato. La mayor parte de las cepas de VHS con deficiencia de timidina cinasa son sensibles al cidofovir. Se ha demostrado que el ungüento de cidofovir acelera la curación de las lesiones resistentes al aciclovir.¹

11.3 Regímenes de tratamiento antiviral del herpes genital

Regímenes recomendados por la OMS para el tratamiento del herpes genital:

Para el primer episodio clínico:

- aciclovir, 200 mg por vía oral, 5 veces al día durante 7 días
- aciclovir, 400 mg por vía oral, 3 veces al día durante 7 días
- valaciclovir, 1000 mg por vía oral, dos veces al día durante 7 días
- famciclovir, 250 mg por vía oral, 3 veces al día durante 7 días

Para la infección recurrente:

- aciclovir, 200 mg por vía oral, 5 veces al día durante 5 días
- aciclovir, 400 mg por vía oral, 3 veces al día durante 5 días
- aciclovir, 800 mg por vía oral, dos veces al día durante 5 días
- valaciclovir, 500 mg por vía oral, dos veces al día durante 5 días
- valaciclovir, 1000 mg por vía oral, una vez al día durante 5 días
- famciclovir, 125 mg por vía oral, dos veces al día durante 5 días.

Para el tratamiento supresivo:

- aciclovir, 400 mg por vía oral, dos veces al día
- valaciclovir, 500 mg por vía oral, una vez al día
- valaciclovir, 1000 mg por vía oral, una vez al día
- famciclovir, 250 mg por vía oral, dos veces al día

Para la enfermedad grave:

- aciclovir, 5 a 10 mg / kg por vía intravenosa, cada 8 horas por 5 a 7 días o hasta obtener la resolución clínica.

En lesiones graves por VHS con coinfección por VIH

- aciclovir, 400 mg por vía oral, 3 a 5 veces al día hasta obtener la resolución clínica.³⁹

12. HERPES SIMPLE DURANTE EL EMBARAZO

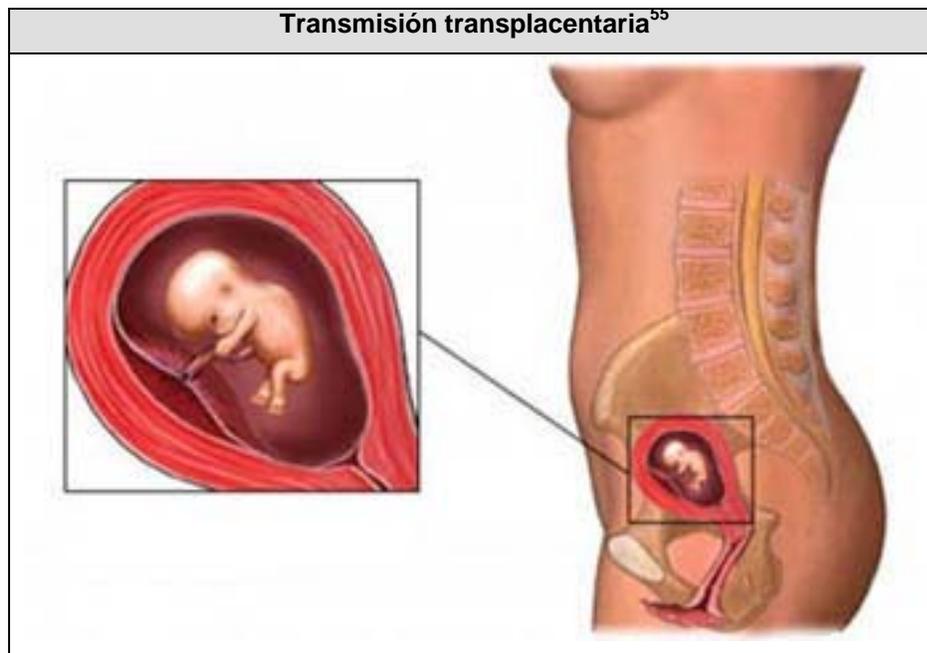
La prevalencia de infección genital por VHS durante el embarazo así como la incidencia relativa de infección neonatal por VHS varía según el estatus económico, la edad y la actividad sexual anterior de la población de pacientes examinadas.¹

La adquisición de herpes genital por VHS-1 o VHS-2 durante el trabajo de parto o en el período cercano a éste supone un riesgo de 30 a 50% de herpes neonatal.¹⁰

La tasa de recurrencia de herpes genital es mayor en mujeres embarazadas y es más común en el VHS-2 que en el VHS-1. El 25% de las mujeres con historia de herpes genital tienen una recurrencia en el último mes del embarazo y entre 11 a 14% en el momento del parto. Las mujeres con un primer episodio de herpes genital durante el embarazo tienen un riesgo del 36% de padecer una recurrencia durante el parto. Este riesgo disminuye al 25% en mujeres con más de 6 recurrencias al año y al 13% en mujeres con menos de 6 recurrencias al año. La incidencia de la liberación asintomática en el momento del parto es de 1%.^{10, 11}

Un estudio reciente indica que entre las mujeres con infección previa de VHS-2 que quedan embarazadas, la infección clínica recurrente no tiene efecto alguno sobre el pronóstico neonatal, incluidos el peso al nacer y la edad gestacional. Los riesgos de herpes neonatal en bebés de mujeres que presentan lesiones de herpes genital recurrente al momento del parto son mínimos, y si se quiere realizar una cesárea, deben considerarse los riesgos que ésta implica para la madre.

La infección primaria durante el embarazo tiene consecuencias más graves, como la transmisión transplacentaria del virus al recién nacido o un aborto espontáneo cuando se adquiere la infección en el primer trimestre, aunque esto parece ser relativamente infrecuente. La infección primaria a finales del embarazo ha sido asociada con partos prematuros y restricción del crecimiento intrauterino.^{1, 11, 40, 41, 48}



La alta tasa de prevalencia de la infección por VHS durante el embarazo (30% al 60%) y la relativamente baja incidencia de herpes neonatal indican que sólo pocos recién nacidos expuestos a las secreciones maternas con VHS corren riesgo de adquirir la enfermedad.¹

12.1 Prevención

A todas las mujeres, se les debe preguntar en su primera visita prenatal si ellas o sus parejas han presentado herpes genital, para prevenir la adquisición de esta infección durante el embarazo. Algunos autores recomiendan las pruebas serológicas de tipo específico en el embarazo cuando la mujer no tiene infección por VHS-2, pero sí su pareja, para determinar si la gestante es susceptible de padecer la infección durante el embarazo, situación que se presenta en un 10% de estas parejas. Sin embargo, otros autores mencionan que no es recomendable realizarlas, porque no previenen el riesgo de transmisión, además si ocurre una infección primaria en el embarazo, la prueba serológica daría un resultado falso negativo porque las respuestas inmunes de tipo específico pueden tardar de 8 a 12 semanas en desarrollarse después de la infección primaria.

A todas las mujeres, no sólo a aquellas con historia de herpes genital, se les debe llevar a cabo una inspección vulvar cuidadosa al inicio de la labor de parto para buscar signos clínicos de infección por herpes.^{10, 24, 40, 42, 48}

12.2 Tratamiento

La recomendación en caso de un primer episodio de herpes genital durante el embarazo es dar tratamiento en un régimen estándar con 200 mg de aciclovir por vía oral, 5 veces al día de cinco días. El aciclovir no está autorizado para su uso en el embarazo; no obstante, existe experiencia clínica que apoya su seguridad. Un estudio de la farmacocinética del aciclovir oral en el embarazo indica que el aciclovir es bien tolerado, se concentra en el fluido amniótico y no se acumula en el feto. Las preocupaciones sobre el uso de los antivirales en estos casos se centran en el potencial que tienen de deteriorar la respuesta neonatal a la infección, y posiblemente aumentar la tasa de enfermedad diseminada, o retrasar el diagnóstico de la infección a un punto donde el herpes neonatal pueda confundirse con otras enfermedades.^{11, 24, 40}

La terapia supresiva con aciclovir en las últimas 4 semanas del embarazo puede prevenir las recurrencias de herpes genital en el momento del parto. No obstante, no hay evidencia suficiente para recomendar esta práctica rutinariamente.^{1, 40}

En presencia de lesiones activas al momento del parto se recomienda el parto por cesárea, pero si el parto vaginal es inevitable, se debe indicar tratamiento con aciclovir a la madre y al bebé.²⁴

13. HERPES NEONATAL

La infección neonatal provocada por el VHS-1 o el VHS-2 es infrecuente, pero sus manifestaciones son muy graves, en especial las producidas por el VHS-2.⁵

El 85% de los casos de herpes neonatal se adquiere en el período perinatal, el 5% de los casos son congénitos y 10% se adquieren después del nacimiento. Más del 70% de los niños con infección neonatal por VHS son hijos de mujeres sin síntomas ni signos de lesiones por VHS en el momento del parto.^{1, 11, 40, 43}

Los factores de riesgo para la infección neonatal son: antecedentes de herpes genital en la madre o en su pareja, lesiones genitales activas al momento del parto, infección primaria (mayor riesgo que con las recurrencias), parto a través de un canal infectado con las secreciones genitales de la madre, menor edad de la madre, parto antes de las 38 semanas.^{9, 11}

Las manifestaciones del herpes neonatal dependen del estado de anticuerpos de la madre. Si ella está experimentando una infección primaria por el VHS y no pasa ningún anticuerpo al recién nacido, las consecuencias pueden ser graves. Si está en una recurrencia, el hijo puede quedar protegido por completo con los anticuerpos maternos.

Las infecciones neonatales por VHS-1 también pueden ser adquiridas a través del contacto postnatal con miembros de la familia que padecen una infección oral sintomática o asintomática por VHS-1 o a través de la transmisión intrahospitalaria.^{9, 40}

El herpes neonatal puede localizarse en la piel, ojos y boca (45% de los casos) con características de lesiones vesiculares acompañadas con fiebre, letargia y rechazo del alimento; involucrar al SNC (30% de los casos); o causar una infección diseminada involucrando múltiples órganos tales como el hígado, los pulmones, las glándulas suprarrenales y el cerebro (25% de los casos). Aunque las lesiones cutáneas son las características patológicas

reconocidas con mayor frecuencia, muchos recién nacidos no las adquieren hasta que la enfermedad se encuentra bien establecida. Es común que el recién nacido muestre signos de infección a la edad de 1 a 3 semanas. De todas las poblaciones infectadas por VHS los neonatos presentan la frecuencia más elevada de infección de vísceras, del SNC o de ambos sitios.^{1, 5, 9, 43, 46}



El pronóstico en el recién nacido, cuando la enfermedad es diseminada o hay afección del sistema nervioso central, es grave; tiene una mortalidad de 60% a 80% y produce secuelas en 50% de los que sobreviven.⁴⁴

Sin tratamiento la tasa general de mortalidad por herpes neonatal es del 65%; menos del 20% de los neonatos con infección del SNC se desarrollan en forma normal. La morbilidad relacionada con el SNC es menos grave en el caso de la infección por VHS-1 que en el de la infección por VHS-2.¹

La infección neonatal se diagnostica mediante la prueba de PCR en muestras de orina, que permite amplificar el ADN viral. La prueba de PCR en líquido cefalorraquídeo es la prueba de elección para diagnosticar encefalitis por virus de herpes simple.^{5, 9}

13.1 Prevención

Para prevenir la infección neonatal por VHS es fundamental brindar asesoramiento para evitar la adquisición materna de una infección genital por VHS-1 o VHS-2 en etapas avanzadas de la gestación. Se debe recomendar evitar el contacto sexual, e incluso el contacto bucogenital, en las etapas avanzadas de la gestación, porque casi el 30% de las infecciones neonatales por VHS se deben al VHS-1.

En presencia de lesiones activas del cérvix o en genitales externos se recomienda el parto por cesárea, aunque esto no previene necesariamente el herpes neonatal; así, del 20 al 30% de neonatos con infecciones herpéticas nacieron por cesárea. Se puede evitar la cesárea en caso de que las lesiones se encuentran alejadas del canal del parto (p. ej. nalgas, muslos, etc.), sólo se cubren para evitar el contacto con el bebé. Es preferible dar una profilaxis con aciclovir a las 36 semanas de embarazo; aunque algunos autores sostienen que no sería eficaz en relación con el costo, y que habría que tratar a 99 de 100 mujeres para prevenir un caso de infección neonatal por VHS. Sin embargo, la incidencia de parto por cesárea es mucho mayor y existen estudios en curso para evaluar si la supresión antiviral sistemática es eficaz para disminuir la liberación subclínica de VHS, reduciendo así la frecuencia de partos por cesárea sin aumentar el riesgo de los niños nacidos por parto vaginal.^{1, 10, 11, 19}

Algunos autores defienden el diagnóstico directo y el tratamiento específico de la embarazada en fechas cercanas al momento del parto ya que se disminuiría el riesgo de la transmisión neonatal y disminuiría el número de cesáreas realizadas. Esta estrategia se puede combinar con un diagnóstico precoz del recién nacido por métodos rápidos directos, como el PCR, seguidos del tratamiento específico de éste en caso de confirmarse la infección.¹⁰

Los niños nacidos de mujeres con riesgo de transmitir la enfermedad a su hijo (mujeres con lesiones activas) deben ser aislados. Es preciso que se les

realicen cultivos virales, estudios de la función hepática y exámenes del líquido cefalorraquídeo (LCR) y los observen con sumo cuidado durante el primer mes de vida. Cualquier síntoma de enfermedad neonatal debe ser investigado en forma rápida en busca de evidencias de infección por VHS. El manejo del contacto del recién nacido y su madre también debe evaluarse en forma individual.¹

El amamantamiento sólo está contraindicado en presencia de una lesión activa en las mamas.^{11, 48}

El personal de la sala de recién nacidos y otros adultos con lesiones labiales externas causadas por VHS deben ser separados del contacto estrecho del recién nacido.^{1, 40}

13.2 Tratamiento

En los neonatos con infección por VHS se recomienda el tratamiento por vía intravenosa con dosis altas de aciclovir, el régimen recomendado por la OMS es de 10 mg/kg, 3 veces al día por 10 a 21 días, administrado en infusión intravenosa en una hora cada dosis.^{1, 39, 44}

En las lesiones oculares se recomienda idoxuridina en solución al 0.2% tres gotas cada 2 h, o un ungüento al 0.2% que se aplica cada 4 a 6 h. Los efectos secundarios consisten en dolor, edema y eritema. Otra opción es la vidarabina, en ungüento oftálmico al 10%, que se aplica cada 4 a 6 h.

En infección sistémica se recomienda un esquema de 60mg/kg/día por 21 días, el cual conlleva menor morbilidad y menos secuelas, según se ha observado en un seguimiento a 4 años. Como efecto secundario se encuentra la neurotopenia transitoria.

Para tratar la encefalitis herpética se recomienda aciclovir 30mg/kg/día en tres dosis durante 10 a 14 días, o 1500mg/m²/día en tres dosis. Los efectos secundarios son exantema, alteraciones gastrointestinales, flebitis e hiperazoemia.⁴⁴

14. RELACIÓN DEL HERPES SIMPLE CON OTRAS ENFERMEDADES

14.1 VHS y VIH

Las infecciones por VHS figuran entre las presentaciones y manifestaciones clínicas más frecuentes de la infección por VIH. Sin embargo, el VHS no es una de las infecciones que forman parte del diagnóstico oficial de SIDA.

Las personas coinfectadas con el VIH y el VHS tienen mayores posibilidades de tener brotes herpéticos con mayor frecuencia. Estos brotes pueden ser más serios y durar más tiempo que en las personas VIH negativas.

Las lesiones que provoca el herpes crean una vía para que el VIH traspase las defensas del sistema inmunitario y facilite la infección con el VIH. De hecho, las personas con VHS-2 tienen un riesgo tres veces más alto de infectarse con el VIH que las personas sin VHS-2.

Además, el VHS puede ser un cofactor importante para la expresión de VIH. Las lesiones herpéticas se asocian con aflujo de linfocitos activados CD4, lo que puede ocasionar una mayor expresión de VIH en las superficies mucosas.

La reactivación del VHS, en especial la liberación perianal en los hombres y la liberación vulvar subclínica en las mujeres, es más frecuente en las personas seropositivas al VIH en comparación con los controles VIH-negativos.^{1, 21, 24}

En las personas con un sistema inmune deficiente, pueden aparecer ulceraciones mucocutáneas graves o persistentes que frecuentemente afectan amplias superficies de la piel perianal, escrotal o peneana. Las lesiones pueden ser dolorosas y atípicas, lo que dificulta el diagnóstico clínico. Puede haber alteraciones en la historia natural de las úlceras herpéticas. La mayoría de las lesiones de herpes en personas infectadas por VIH responde al aciclovir pero quizás sea necesario aumentar la dosis y

administrar el tratamiento por un período más prolongado que el recomendado. Los pacientes pueden beneficiarse posteriormente con el tratamiento crónico supresivo. En algunos casos los pacientes pueden presentar cepas mutantes con deficiencia de timidina cinasa, para los que el tratamiento antiviral estándar se vuelve ineficaz, en esos casos se puede utilizar foscarnet o cidofovir.³⁹

14.2 VHS en pacientes inmunocomprometidos

Los receptores de transplantes de órganos, los pacientes sometidos a quimioterapia para el cáncer y las personas comprometidas por desnutrición o trastornos de la integridad cutánea como quemaduras o eccema corren mayor riesgo de desarrollar infecciones graves por VHS.

Además de ocasionar infecciones mucocutáneas extensas, en estas personas el VHS puede diseminarse hacia órganos viscerales como las glándulas suprarrenales, el hígado, la médula ósea y el tracto gastrointestinal. La mayoría de los receptores de transplantes de riñón, hígado y medula ósea excretan el VHS-1 en la saliva durante las 2 o 3 primeras semanas posteriores al transplante. Aunque con frecuencia estas reactivaciones son asintomáticas, es posible que se desarrollen ulceraciones mucocutáneas extensas que, en caso de persistir, pueden extenderse hacia el esófago o los pulmones.¹

La reactivación del virus del herpes simple origina lesiones mucocutáneas en boca o genitales, por lo general durante el primer mes después del transplante. En ocasiones el virus produce neumonitis, traqueobronquitis, esofagitis, hepatitis o infección diseminada.

Las lesiones orolabiales son leves aunque en algunos pacientes se presentan úlceras que producen gran malestar y pueden complicarse con sobreinfección bacteriana o afección del esófago.

El virus de herpes simple puede producir neumonía acompañada de una gran mortalidad. Esto suele presentarse como neumonía secundaria en pacientes intubados con neumonía grave causada por otros agentes. El virus

se reactiva en la orofaringe. La sonda endotraqueal pasa por la mucosa y se supone que el virus se disemina por la sonda hasta las vías respiratorias bajas. La tasa de mortalidad de la neumonía por VHS no tratada en los pacientes inmunosuprimidos es de >80%.^{1,9}

14.3 Encefalitis por herpes simple

El VHS es la causa de encefalitis viral esporádica aguda. No es muy frecuente, pero suele ser grave y requiere la remisión inmediata a un centro especializado para su tratamiento apropiado. Casi todos los casos son producidos por el VHS-1.⁵

La patogenia de la encefalitis por VHS es variable. En los niños y los adultos jóvenes la infección primaria por VHS puede producir encefalitis; se supone que el virus adquirido en forma exógena ingresa al SNC mediante la diseminación neurotrópica desde la periferia a través del bulbo olfatorio.

La reactivación de una infección latente por VHS-1 en las raíces nerviosas trigéminas o autonómicas puede asociarse con la extensión del virus al SNC a través de los nervios que inervan la fosa craneana media.

La reactivación de una infección latente prolongada del SNC puede ser otro mecanismo responsable del desarrollo de una encefalitis por VHS.

La característica clínica distintiva de la encefalitis por VHS es el comienzo agudo de un cuadro de fiebre y síntomas neurológicos focales. El método no invasivo más sensible para el diagnóstico temprano de la encefalitis por VHS es la demostración del ADN del VHS en el LCF mediante PCR.

Incluso con tratamiento las secuelas neurológicas son frecuentes, en especial en personas de más de 35 años. La mayoría de los expertos recomiendan que los pacientes con presunta encefalitis por VHS reciban aciclovir por vía intravenosa hasta que se confirma el diagnóstico o se establezca un diagnóstico alternativo.¹

14.4 VHS- 2 y cáncer cérvico-uterino

El VHS-2 no es capaz por sí sólo de causar cáncer cérvico-uterino; por ser un virus que se transmite sexualmente posee los mismos factores de riesgo

que el resto de las infecciones de transmisión sexual y que en conjunción con estos, podría cumplir un papel crucial en el desarrollo de cáncer cérvico-uterino.

Recientes estudios han demostrado que el VHS-2 en co-infección con otro virus como el virus del papiloma humano (VPH), se convierte en potencial factor de riesgo en el desarrollo de procesos neoplásicos, sugiriendo que la interacción biológica entre dichos agentes infecciosos podría conllevar el desarrollo de cáncer cérvico-uterino. Por lo contrario, otros estudios no han podido demostrar una relación directa entre el VHS-2 y el cáncer cérvico-uterino.

Las relaciones sexuales diarias (50%), así como relaciones de tipo bucogenital son consideradas conductas de alto riesgo para la adquisición por ambos virus.⁴⁵

14.5 VHS asociado al eritema multiforme

El eritema multiforme (EM) es una enfermedad aguda de la piel y las mucosas de etiopatogenia incierta. Se presenta principalmente en niños y adultos jóvenes, se caracteriza por presentar lesiones cutáneas eritematosas de varios tipos, con afectación de tipo vesículoampolloso en diferentes mucosas, incluida la oral. Es probablemente un proceso mediado inmunológicamente, puesto que se han identificado inmunocomplejos circulantes que aparecen tras sufrir el paciente algunas infecciones (sobre todo por el VHS) y tras la ingesta de diferentes fármacos, como: sulfonamidas, penicilinas, barbitúricos y fenitoína, entre otras causas; aunque la etiología verdadera se desconoce. En el 90% de los casos, se puede identificar una infección por VHS como antecedente, y por éste y otros motivos algunos autores plantean que pueda tratarse de una entidad clínica diferente del EM denominándola EMAH (eritema multiforme asociado a VHS).⁴⁹

15. MANEJO ODONTOLÓGICO DEL PACIENTE CON HERPES ORAL

El herpes oral es una enfermedad altamente infecciosa, puede transmitirse por secreciones orales durante la práctica odontológica, por lo que si se presenta un paciente con lesiones orolabiales activas, sobre todo en la fase vesicular, es preferible esperar a que se recupere para poder brindar tratamiento dental rutinario y sólo dar tratamiento y atención a las lesiones bucales hasta la recuperación del paciente.

Diferentes estudios, han demostrado que el consultorio odontológico es un vector importante en la infección cruzada entre: paciente-paciente, paciente-odontólogo, odontólogo-paciente. La principal causa de este tipo de infecciones es la práctica incorrecta de los protocolos de esterilización y desinfección. Otras causas son el uso de equipos inadecuados, la carencia de educación en este aspecto y la falta de preparación del personal auxiliar.

La transmisión se produce, en la mayoría de los casos, en ausencia de medidas de control de infección, presencia de lesiones cutáneas en las manos del odontólogo o del personal dental, por lo que se deben considerar las siguientes medidas de higiene:

- Evaluar correctamente al paciente.
- Utilización de las diferentes barreras de protección por parte del odontólogo y de su personal auxiliar, es decir: máscara, guantes, gafas, gorro, tapabocas, ropa de atención adecuada.
- Utilización de instrumental estéril.
- Desinfección de superficies y equipos.
- Control de desechos.

Medidas de higiene en el consultorio dental⁵⁷



Una de las medidas a las que se debe prestar más atención es el lavado de manos; se recomienda hacerlo antes y después de cada procedimiento. Para labores rutinarias el lavado de manos debe realizarse con un jabón antiséptico junto con la utilización de un cepillo. Al mismo tiempo se debe tener cuidado con la contaminación "manoportada" al momento de utilizar los guantes, ya que es la causa más común de contaminación en el consultorio, del equipo e instrumental.

El manejo del paciente con herpes oral depende de la situación y condición particular del paciente.⁵⁷

La severidad del episodio inicial puede causar una gingivostomatitis herpética en la mayoría de los casos. El tratamiento no modifica la historia natural de la enfermedad, pero puede ayudar a disminuir las molestias; por lo que se recomienda prescribir acetaminofen para aliviar el dolor y la fiebre, así como dieta blanda y líquidos fríos abundantes, los cuales son bien tolerados y evitan la deshidratación del paciente. Pueden aplicarse agentes tópicos que contribuyan al alivio del dolor, como la combinación de antihistamínicos con algún agente astringente que permita la adhesión a la mucosa y disminución del pH: son recomendables, con precaución, benadril/kaopectate en una proporción 50%/50%.

Durante los episodios recurrentes el tratamiento es paliativo, aunque algunos autores recomiendan la aplicación tópica de aciclovir durante el periodo prodrómico para acelerar la curación.²⁹

En casos de herpes oral en que el paciente porte aparatología removible (ortodóncica o protésica) y requiera del tratamiento de las lesiones, será necesario dar tratamiento al aparato también, los acrílicos son porosos y pueden albergar el virus, en estos casos se recomienda lavar y enjuagar el aparato antes de usar. En caso de tratamiento ortodóncico presente, se sugiere desactivar y estabilizar el tratamiento, hasta que la infección haya cedido.⁵⁷

16. CONCLUSIONES

El VHS ha cobrado gran importancia como problema de salud pública en los últimos años, debido al considerable aumento en las tasas de seroprevalencia de herpes genital por ambos tipos del VHS.

Las consecuencias más graves del herpes genital son el aumento en la susceptibilidad y transmisibilidad del VIH y el riesgo de infección neonatal. Además se ha asociado a ambos tipos de VHS con la transmisión o desarrollo de otras enfermedades, como cáncer cérvico-uterino, eritema multiforme cutáneo y encefalitis por herpes simple.

La infección por VHS puede ser primaria o no primaria. Los episodios de la enfermedad pueden ser iniciales o recurrentes, los cuales, a su vez, pueden ser sintomáticos o asintomáticos.

El VHS se transmite principalmente al contacto directo con los fluidos genitales o salivales de una persona infectada; sobre todo cuando presentan lesiones activas.

Existen diversos factores de riesgo asociados con la transmisión del herpes genital; pero el más importante de ellos es el número de parejas sexuales de una persona a lo largo de su vida.

La adquisición de la infección primaria de herpes genital durante el embarazo implica un riesgo potencial de transmisión del virus al neonato, siendo mayor el riesgo de transmisión durante el tercer trimestre del embarazo. La infección neonatal provocada por el VHS-1 o el VHS-2 es infrecuente, pero sus manifestaciones son muy graves, en especial las producidas por el VHS-2. Sin embargo, a pesar del aumento de las infecciones por VHS-2, no se ha producido un aumento del herpes neonatal.

La mayoría de las infecciones por VHS son adquiridas por medio de personas que desconocen que están infectadas o liberan el virus asintomáticamente. Por ello es necesario establecer el diagnóstico de las infecciones por VHS no sólo mediante criterios clínicos sino también de

laboratorio. No obstante, el diagnóstico de la enfermedad durante el embarazo no previene ni reduce el riesgo de transmisión del virus al neonato.

Después de la infección inicial el virus queda latente durante toda la vida y no se conoce su cura; sin embargo, el tratamiento puede mejorar la calidad de vida del paciente, ya que ayuda a aliviar los síntomas, disminuye la duración de los episodios de la enfermedad, reduce la liberación viral y, por lo tanto, disminuye el riesgo de transmisión.

El tratamiento consiste principalmente en fármacos antivirales, medidas preventivas y asesorías psicológicas en el caso de infección de herpes genital; aunque la vacunación previa o posterior a la infección sería la forma más óptima de controlar la epidemia de VHS en la población en general.

Se han realizado varias pruebas de vacunación profilácticas y terapéuticas para la prevención o el tratamiento de la infección por VHS, en la actualidad existe una vacuna en etapa experimental que sólo sirve para las mujeres; pero aun no se ha encontrado una vacuna efectiva para ambos sexos.

El odontólogo debe conocer las medidas de higiene para prevenir la transmisión del VHS, ya que, al tener contacto directo con los fluidos salivales de pacientes que desconocen que están infectados, puede ser una vía de transmisión. De la misma manera debe conocer el manejo de los pacientes infectados que acuden al consultorio dental para tratar su enfermedad. Para poder brindar un tratamiento dental adecuado es preferible que el odontólogo espere a que se recupere el paciente y mientras tanto sólo dar tratamiento y atención a las lesiones bucales, excepto en casos de emergencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mandell G, Bennet J, Dolin R. **Enfermedades infecciosas; principios y práctica**. 5ª edición. Madrid, España: Editorial Médica Panamericana, 2002. Pp. 1911-1925
2. Higuera F, Hidalgo H, Sánchez C, Lagunas A, Romero J. **Infectología**. 1ª edición. México, D.F: Editorial Prado, 1996. Pp. 42-46
3. Kaplan A. S. **Herpes simplex and pseudorabies viruses**. Austria: 1969. Pp. 662-663
4. Sapp J, Eversole L, Wysocki G. **Patología oral y maxilofacial**. 2ª edición. Madrid, España: Editorial Elsevier. 2005. Pp. 209-219
5. Palmieri J. **Enfermedades infecciosas**. 1ª edición. Santiago, Chile: Editorial Mc Graw-Hill Interamericana, 2001. Pp. 558-560
6. Murray P. **Microbiología médica**. 5ª edición. Madrid, España: Editorial Elsevier, 2006. Pp. 541-550
7. Drake R. **Anatomía para estudiantes**. 1ª edición. España: Editorial Elsevier. 2005. Pp. 443-444
8. Kamina P. **Anatomía general**. Madrid, España: Editorial Médica Panamericana, 2003. Pp. 235-242
9. Wilson W. **Diagnóstico y tratamiento de enfermedades infecciosas**. 1ª edición. México: Editorial El Manual Moderno, 2002. Pp. 98- 99, 245, 352- 353, 384- 385, 455-459
10. Aznar J. **Diagnóstico serológico de las infecciones por el virus del herpes simple**. Control Calidad SEIMC: www.seimc.org/control/revi_Sero/pdf/seroherpes.pdf
11. James H, Scott R. **Herpes simplex virus in pregnancy: new concepts in prevention and management**. Clinics in Perinatology 2005; 32: 657-667

12. Lebrun B, Bouzamondo A, Dupuy A, Guillaume J, Lechat P, Chosidow O. **A meta-analysis to assess the efficacy of oral antiviral treatment to prevent genital herpes outbreaks.** Journal American Academy of Dermatology 2003; 57: 238-245
13. Smith JS, Robinson NJ. **Age-Specific Prevalence of Infection with Herpes Simplex Virus Types 2 and 1: A Global Review.** The Journal of Infectious Diseases 2002; 186:S3–28
14. Ashley R, Wald A. **Genital herpes: Review of the epidemic and potential use of type-specific serology.** Clinical Microbiology Reviews 1999; 12: 1-6
15. Conde C, Juárez L, Uribe F, Hernández P, Schmid S, Calderón E, Hernández M. **Analysis of herpes simplex virus 1 and 2 infection in women with high risk sexual behavior in México.** International Journal of Epidemiology 1999; 28: 571- 576
16. Conde C, Lazcano E, Hernández C, Juárez L, Smith J, Hernández M. **Seroprevalencia de la infección por el virus herpes simples tipo 2 en tres grupos poblacionales de la Ciudad de México.** Salud Pública de México 2003; 45: 608-615
17. Lazcano E, Smith J, Muñoz N, Conde C, Juárez L, Cruz A, Hernández M. **High prevalence of antibodies to herpes simplex virus type 2 among middle-aged women in Mexico City, Mexico.** Sexually Transmitted Diseases 2001; 28: 270-275
18. Sánchez M, Conde C, Gayet C, García Sm Uribe F. **Sexual behavior and herpes simplex virus 2 infection in college students.** Archives of Medical Research 2005; 36: 574-580
19. Sarah E, Little AB, Aaron B, Caughey MD. **Acyclovir prophylaxis for pregnant women with a known history of herpes simplex virus: A cost-effectiveness analysis.** American Journal of Obstetrics and Gynecology 2005; 193: 1274-1279
20. Beauman J. **Genital Herpes: A Review.** American Family Physicians 2005; 72: 1527-1533

21. Roest R, van der Meijden W, van Dijk G, Groen J, Mulder PGH, Verjans G, Osterhaus A. **Prevalence and association between herpes simplex virus types 1 and 2-specific antibodies in attendees at a sexually transmitted disease clinic.** International Epidemiological Association 2001; 30: 580-588
22. Sebastián J, Salobreña A, Bermejo A, Aguirre J, Peñarrocha M. **Medicina oral.** Barcelona, España: Editorial Masson, 1995. Pp. 119-122
23. Mims C, Playfair J, Roitt I. **Microbiología médica.** 2ª edición. Madrid, España: Editorial Harcourt, Pp. 331-332
24. **2001 National guideline for the management of genital herpes.** British Association for Sexual Health and HIV: http://www.bashh.org/guidelines/2002/hsv_0601.pdf
25. Drake S, Taylor S, Brown D, Pillay D. **Improving the care of patients with genital herpes.** British Medical Journal 2000; 321: 619-623
26. Ribes J, Steele A, Seabolt J, Baker D. **Six- year study of the incidence of herpes in genital and nongenital cultures in a Central Kentucky Medical Center patient population.** Journal of Clinical Microbiology 2001; 39: 3321-3325
27. Zamilpa L, Uribe F, Juárez L, Calderón E, Conde C. **Prevalencia y factores asociados con sífilis y herpes genital en dos grupos de población femenina.** Salud Pública de México 2003; 45: 617-623
28. Patel R, Rompalo A. **Managing patients with genital herpes and their sexual partners.** Infectious Disease Clinics 2005; 19: 427-437
29. Castellanos J. Medicina en Odontología. **Manejo dental de pacientes con enfermedades sistémicas.** 2ª edición. México: Editorial El Manual Moderno, 2002. Pp. 368
30. Barton S. **Reducing the transmisión of genital herpes.** British Medical Journal 2005; 330: 157-158

31. Koelle DM, Corey L. **Recent Progress in Herpes Simplex Virus Immunobiology and Vaccine Research.** Clinical Microbiology Reviews 2003; 16: 96-113
32. Whitley R, Roizman B. **Herpes simplex viruses: is a vaccine tenable?** Journal of Clinical Investigation 2002; 110: 145-150
33. Aurelian L. **Herpes simplex virus type 2 vaccines: new ground for optimism?** Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology 2004; 11: 437-445
34. Katzung B. **Farmacología básica y clínica.** 9ª edición. México: Editorial El Manual Moderno, 2005. Pp. 793-797
35. Goodman, Gilman. **Las bases farmacológicas de la terapéutica.** 11ª edición. México, D.F: Editorial Mc Graw-Hill Panamericana, 2007. Pp. 1246-1254
36. Tyring S, Baker D, Snowden W. **Valacyclovir for Herpes Simplex Virus Infection: Long-Term Safety and Sustained Efficacy after 20 Years' Experience with Acyclovir.** Journal of Infectious Diseases 2002; 186: 40-46
37. Madigosky W, Meadows S. **Does aciclovir help herpes simplex virus cold sores if treatment is delayed?** The Journal of Family Practice 2004; 53: 923-924
38. Andrews W, Kimberlin D, Whitley R, Cliver S, Ramsey P, Deeter R. **Valaciclovir therapy to reduce recurrent genital herpes in pregnant women.** American Journal of Obstetrics and Gynecology 2006; 194: 774-780
39. **Guías para el tratamiento de las infecciones de transmisión sexual.** World Health Organization: http://www.who.int/reproductive-health/publications/es/mngt_stis/guidelines_es.pdf
40. Low-Beer, Smith Jr. **Management of genital herpes in pregnancy.** Clinical Guideline 2002; 30: 1-7

41. Banhidy F, Puho E, Acs N, Czeizel A. **Possible association between maternal recurrent orofacial herpes in pregnancy and lower rate of preterm birth.** Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine 2006; 19: 537-541
42. U.S. Preventive Services Task Force. **Screening for Genital Herpes: Recommendation Statement.** American Family Physician 2005; 72: 1557-1561
43. Knezevic A, Martic J, Stanojevic M, Jankovic S, Nedeljkovic J, Nikolic L, Pasic S, Jankovic B, Jovanovic T. **Disseminated neonatal herpes caused by herpes simplex virus types 1 and 2.** Emerging Infectious Diseases 2007; 13: 302-303
44. Saldaña N, Sosa C, Mendoza F. **Infectología clínica pediátrica.** 7ª edición. México, D.F: Editorial Mc Graw-Hill Interamericana, 2004. Pp. 546-550
45. Carrero Y, Callejas D, Estévez J, Gotera J, Núñez J, Atencio R, Poto L, Monsalve F. **Relación entre el herpes simple tipo 2 y las lesiones preinvasivas de cuello uterino.** Rev. Med. Peru Salud Pública 2006; 23: 253-257
46. Pickering L, Baker C, Red Book. **Enfermedades infecciosas en pediatría.** 26ª edición. Madrid, España: Editorial Médica Panamericana, 2005. Pp. 410-419
47. Rang H, Dale J, Moore P. **Farmacología.** 5ª edición. Madrid, España: Editorial Elsevier, 2004. Pp. 662-663
48. Faro S, Soper D. **Enfermedades infecciosas en la mujer.** 1ª edición. México: Editorial Mc Graw-Hill Interamericana, 2002. Pp. 463-466
49. Campo J. Eritema multiforme asociado al virus herpes (EMAH): ¿Nueva entidad clínica? Archivos de Odontoestomatología: http://www.ucm.es/BUCM/compludoc/S/10304/02134144_2.htm
50. http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/5/5b/Amigdalas_diag.jpg/200px-Amigdalas_diag.jpg
51. <http://www.paramisalud.com/topic/hwherpes2>

52. <http://www.medwave.cl/.../10/1.act>
53. http://www.acponline.org/graphics/bioterro/perianal_herpes.jpg
54. <http://library.med.utah.edu/kw/derm/mml/24840058.jpg>
55. http://www.cnehomehealth.org/healthGate/images/si55551258_ma.jpg
56. <http://www.med.cmu.ac.th/.../ic-5-neonatal-HSV/case.htm>
57. <http://www.odontologiapreventiva.com/infecciones/riesgo.htm>