

35
2efm



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

HERPES SIMPLEX

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
CIRUJANO DENTISTA
P R E S E N T A N :
MARIA DE LOURDES BEJARANO ARIAS
ADRIANA EVER SEVILLA VELASCO

ASESOR: C.D. AUSTREBERTO FLORES OLVERA



MEXICO, D. F.

199:

FALLA DE ORIGEN



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 está 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.

C O N T E N I D O

	Pág.
INTRODUCCION	1
PROLOGO	3
CAPITULO I: VIROLOGIA	5
1.1 Generalidades de virus	6
1.2 Definición y estructura	7
1.3 Clasificación	12
1.4 Técnicas para la detección de virus	13
CAPITULO II: HERPES VIRUS	17
2.1 Características	18
2.2 Clasificación	18
2.2.1 Replicación	19
2.2.2 Fijación, penetración y pérdida de la cubierta	20
2.3 Síntesis de los componentes virales	20
2.3.1 Latencia viral	21
2.3.2 Diagnóstico	22
2.3.3 Patogenia: células susceptibles	23
2.3.4 Epidemiología	24
CAPITULO III: HERPES SIMPLEX	25
3.1 Generalidades	26
3.2 Patogenia	28
3.3 Epidemiología	29
3.4 Localización de HSV-1 y HSV-2	30

3.4.1	Infecciones buco-faciales	31
3.4.2	Infecciones genitales	32
3.4.3	Panadizo herpético	33
3.4.4	Infecciones oculares (queratoconjuntivitis)	33
3.4.5	Infecciones del SNC y periférico	34
3.4.6	Infecciones viscerales	35
3.4.7	Infección neonatal	37
CAPITULO IV: GINGIVOESTOMATITIS HERPETICA Y HERPES LABIAL		38
4.1	Gingivoestomatitis herpética	39
4.1.1	Etiología y características clínicas	39
4.1.2	Histopatología	40
4.1.3	Diagnóstico	41
4.2	Herpes labial	42
4.2.1	Etiología y características clínicas	42
4.2.2	Histopatología	45
4.2.3	Diagnóstico	45
4.3	Diagnóstico diferencial	46
CAPITULO V: TRATAMIENTO ANTIVIRAL		49
5.1	Aciclovir	50
5.2	Otros agentes antivíricos	53
5.2.1	Foscarnet	53
5.2.2	AZT	53
5.2.3	Vidarabina	54
5.2.4	IDUR	55
5.2.5	IFN	57
5.3	Fármacos usados como tratamiento paliativo	57

5.3.1	Acido acetilsalicilico	57
5.3.2	Prednisona	62
5.3.3	Caolin y pectina	64
CONCLUSIONES		66
BIBLIOGRAFIA		69
ARTICULOS		74

GRACIAS a DIOS.

A NUESTROS PADRES:

Manuel Sevilla y Aurora Velasco.

Sergio Bejarano Quiroz y Consuelo A.

**Por que gracias a su consejo, apoyo moral
y económico a lo largo de nuestra vida,
hemos llegado a la culminación
de una más de nuestras metas.**

A NESTROS HERMANOS Y DEMAS FAMILIARES:

Por su apoyo en todo momento.

A NUESTRO ASESOR Y DIRECTOR DE TESINA:

Dr. Austreberto Flores Olvera

**por compartir con nosotras sus conocimientos
y su valioso tiempo, durante la realización
de este trabajo de investigación.**

**Gracias a la UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO, a la FACULTAD DE ODONTOLOGIA
y a todos nuestros profesores.**

INTRODUCCION

Se ha visto a través del tiempo, que muchas de las enfermedades bucales importantes, y algunas otras enfermedades sistémicas que afectan a la población humana, son aquellas causadas por virus del tipo Herpes; que pueden aparecer solas o por medio de algunos factores desencadenantes (muchas veces inespecíficos), o simplemente como consecuencia de alguna otra afección importante.

Sabemos que los virus son de los agentes infecciosos más pequeños que existen (20 a 300 nm de diámetro) y que pueden contener como genoma DNA o RNA, de una o doble cadena. Estos infectan a diferentes células provocando la enfermedad viral que consiste en cierta anomalía (estructural o funcional) de las células del huésped.

Sin embargo, los herpes-virus, muestran un amplio espectro de enfermedad de manera clínica, siendo su propiedad sobresaliente, la habilidad para establecer infecciones persistentes por toda la vida en sus huéspedes y experimentar reactivación periódica; que en pacientes inmunosuprimidos causan complicaciones graves en la salud.

No obstante, la infección reactivada puede tener un cuadro clínico, bastante diferente de la enfermedad causada por la infección primaria. Los herpes-virus poseen un gran número de genes, y algunos de ellos han probado ser susceptibles a la quimioterapia antiviral.

Son seis los tipos de herpes-virus que por lo común infectan al

humano: herpes simplex tipo 1 y 2, varicela zoster, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr y herpes-virus tipo 6 humano.

En la actualidad se conocen cerca de 100 variedades de herpes-virus que infectan a numerosas especies de animales.

De este modo, podríamos seguir mencionando la gran cantidad de características que poseen estos virus, pero el presente trabajo se encargará de presentar una breve explicación de su estructura y patogenia, especialmente del herpes simplex tipo 1; así como de las enfermedades más frecuentes que son causadas por éste en cavidad bucal, como son la gingivoestomatitis herpética y el herpes labial, junto con su tratamiento y las innovaciones para la terapia de estas enfermedades.

PROLOGO

Gracias a diferentes medios de información, profesores que nos han auxiliado a lo largo de nuestros estudios, y gracias también a nuestra propia experiencia clínica al cursar la carrera de cirujano dentista, nos hemos dado cuenta que las infecciones producidas por herpes-virus, son muy frecuentes en cavidad bucal, sobre todo las que se presentan por el virus del herpes simplex tipo 1.

Debido a ello, se nos hizo muy interesante investigar sobre este tema, desde el modo de acción de los virus (al penetrar a la célula y dentro de ella), hasta la patología con sus manifestaciones clínicas e histológicas que se desencadenan, incluyendo el tratamiento de las mismas.

Esta inquietud surgió al buscar un tema de importancia para nuestra carrera y vida profesional.

De este modo, observando las nuevas terapias y medicamentos que actualmente se están empleando en el tratamiento de las infecciones por herpes-virus, fué que nos decidimos a realizar esta tesis bajo el título de "Herpes Simplex y su tratamiento en Cavidad Bucal".

Creemos y estamos seguras que no solamente cumplirá con los requisitos académicos, sino también cumplirá con nuestros requerimientos personales. Este es un trabajo hecho con real esfuerzo y dedicación por parte nuestra y de nuestro asesor tratando de abarcar de una manera breve y clara todas aquellas dudas que pudieran surgir en alguien interesado en el tema. Es una

recopilación de los datos e información más actual; que nos dan una idea de los importantes avances e investigaciones que se están llevando a cabo no solamente en nuestra área, sino en todas las actividades humanas.

Por lo tanto, esperamos que la presente tesina sea una fuente de conocimientos y cultura para toda persona que la lea y deseamos que de alguna u otra forma motive su voluntad para investigar y lograr sus metas, así como a nosotras nos ha inspirado un gran deseo de conocimiento e investigación, dejándonos una plena satisfacción personal.

MA.DE LOURDES BEJARANO ARIAS

A. EVER SEVILLA VELASCO.

Capitulo I

VIROLOGIA

A lo largo del tiempo, los virus han sido reconocidos como los causantes más comunes de enfermedades agudas, crónicas e infecciones latentes. Por ello, entender la biología y epidemiología de las enfermedades virales es de gran importancia para prevenir su transmisión .

Los virus tienen la habilidad necesaria para poder sobrevivir en diferentes superficies, por lo tanto, es indispensable conocer las diferencias más relevantes entre un virus y cualquier otro tipo de microorganismo (como las bacterias), ya que tales variaciones pueden requerir consideraciones alternativas por la clínica dental en el manejo de los pacientes.

Se sabe que los virus fueron descubiertos a finales del siglo XIX, y los primeros años solo podían ser identificados por los cambios patológicos que producían en las diferentes células infectadas. Poco a poco se fue descubriendo que son parásitos obligados, es decir, que tienen que vivir en el interior de la célula para poder reproducirse y llevar a cabo sus funciones.

En 1716 Jenner aplicó protección contra la viruela. Posteriormente, Pasteur realiza la vacuna contra la rabia. En 1892, Ivanowski comprobó la propiedad de los virus de atravesar el filtro destinado para la retención de bacterias (virus filtrables).

Para realizar estos estudios, en 1930 se utilizaron los tejidos de un embrión de pollo, y posteriormente, por medio de la introducción de la microscopía electrónica, han podido visualizarse los diferentes componentes virales.

De este modo, comienza la era de la investigación dentro de la virología.

En 1940 se introducen técnicas modernas de ultramicrotomía y tinción negativa, con el uso de la sal potásica del ácido fosfotúngstico para el mejor estudio viral.

1.2

DEFINICION Y ESTRUCTURA VIRAL

Puede entenderse que virus es "una partícula infectante", "la entidad más simple con capacidad de reproducción" ó "un agregado de material genético, envuelto por una membrana protectora que resguarda el ácido nucleico (del cual constan) en su transmisión de una célula a otra".

Aproximadamente, su diámetro oscila entre 20 a 300 xmilimicras o nanómetros (nm) = 10^9 x(millonésima parte de 1 mm).

Cuando se habla de virus, se habla de una unidad o cuerpo elemental, mientras que un virión se refiere al virus que tiene sus partes totalmente integradas y tiene capacidad infectante (madura).

Los virus están formados por una porción central de DNA

o RNA y una cubierta protectora glucoproteínica llamada cápside integrada por subunidades de proteína llamadas capsómeros o capsómeras, que a su vez constan de agregados moleculares con estructuras geométricas que vistas al microscopio pueden ser esferas, pentágonos o hexágonos.

Algunos virus tienen una membrana que envuelve a la cápside (peplos) entre cuyos componentes destaca el material celular tomado de la célula huésped.

El ácido nucleico y la cápside juntos reciben el nombre de nucleocápside. Cuando las partículas subvirósicas infecciosas contienen el ácido nucleico sin la cápside se denomina viroide.

Los llamados cuerpos de inclusión son estructuras anómalas dentro del citoplasma o núcleo de las células parasitadas (demostrables por tinción), y pueden ser redondos u ovales, de aspecto granular y de diferentes tamaños.

ACTIVIDAD ENZIMÁTICA. Es la codificación que opera el ácido nucleico dentro de las células para obtener las enzimas que necesitará en su proceso reproductivo.

Los virus no poseen enzimas productoras de energía, exceptuando los retrovirus (el VIH actúa por medio de transcriptasa inversa).

RESISTENCIA. Exceptuando el agente de la hepatitis sérica, todos los virus son destruidos por calor a 60°C durante 30 minutos; mientras que el frío es un agente

conservador, es decir, mantiene su poder patógeno de una a varias semanas en temperatura de refrigeración (4°C). Si son meses o años de congelación la temperatura es de -40°C y mejor aún cuando es de -70°C.

Los virus son sensibles a la luz ultravioleta, a partículas de alta energía y a los rayos X. Algunos resisten a la glicerina o al éter y son estables con un pH de 5 a 9; su mayor poder infeccioso lo ejercen con un pH neutro (7).

Los antibióticos no tienen poder antiviral ya que los virus no poseen un proceso metabólico que pueda ser interferido por tales sustancias.

Existen algunos agentes virucidas como el álcali de hidróxido de sodio, potasio y calcio, cloro en dosis elevadas, formol y glicoles.

PATOGENIA. Los virus poseen acción diversa en las células, desde simples cambios degenerativos hasta necrosis (modificaciones o alteraciones que conducen a la enfermedad). Se introducen al organismo humano por boca, piel, conjuntiva, etc. Ya en las células susceptibles se multiplican y provocan cambios histológicos, desde edema con aglomeración de proteínas y dispersión de sus combinaciones hasta la degeneración y muerte celular con pérdida transitoria o permanente de sus funciones.

El proceso inflamatorio es una respuesta secundaria, consecutiva a la degeneración celular.

MECANISMO DE CONTAGIO. Los virus se eliminan por piel, secreciones o excreciones del organismo quedando en el medio ambiente y posteriormente uniéndose a células susceptibles.

MUTACION. Algunos virus introducen variaciones en sus características biológicas y antigénicas debido a cambios genético-intimos dentro de la célula y también dentro del mismo virus (p. ej. virus de la influenza y virus del SIDA).

Un virus no penetra en una célula invadida por otro, por lo tanto, el virus parasitante impide que la célula huésped sea invadida por un nuevo virus (fenómeno de interferencia).

INTERFERON. Las células infectadas por virus elaboran una sustancia soluble llamada interferón, la cual interfiere parcialmente la actividad de estos agentes.

Tiene bajo peso molecular lo que impide la replicación viral dentro de las células huésped.

El interferón (IFN) se descubrió al ser producido y secretado por células infectadas con algún virus (RNA ó DNA) por diferentes anticuerpos antivirales. El interferón no es específico para un virus particular; sin embargo, esto confiere a la célula un estado en el cual la replicación viral es interferida, desafortunadamente la acción del IFN, no es suficiente para controlar la infección.

Se han distinguido dos tipos de interferón:

-Tipo I, producido por leucocitos y fibroblastos, respondiendo no solo a una replicación viral sino también a una variedad de

estímulos químicos.

-Tipo II, IFN gamma producido por células T (linfáticas) estimuladas por antígenos.

El tipo I se clasifica antigénicamente en dos grupos:
-IFN- α formalmente conocido como interferón de leucocitos y,
-IFN- β conocido como interferón de fibroblastos.

El interferón no inhibe directamente la replicación viral; se une a las membranas celulares por medio de receptores específicos. Esta unión dispara la activación de los genes celulares que codifican proteínas antivirales.

El INF interfiere en la translación proteínica y tiene un buen potencial terapéutico.

DNA VIRUS	SIMETRIA DE LA CAPSIDE	DIAMETRO DEL VIRION (nm)	PESO MOLECULAR DEL AC. NUCLEICO (106)	CADENAS GENOMA
Parvoviridae	Icosáedrica	18-26	1.5-2	1 lineal
Papovaviridae	Icosáedrica	40-45	3-5	2 circular
Adenoviridae	Icosáedrica	60-90	20-25	2 lineal
Herpetoviridae	Icosáedrica	120-200	100-150	2 lineal
Poxviridae	Compleja	300X240X100	85-140	2 lineal
Hepadviridae	Esférica	42	1.8	2 circular
RNA VIRUS (RETROVIRUS)				
Picornaviridae	Icosáedrico	22-30	2.3	1+
Reoviridae	Icosáedrico	70-80	11-15	2 cog
Togaviridae	Icosáedrico	60-70	4	1+
Flaviviridae	Icosáedrico	40-50	4	1+
Arenaviridae	Circular	110-130	3-5	1+
Retroviridae	Helicoidal (?)	80-110	2-3	1+

Retroviridae	Icosaedrico	70-80	11-15	2 seg
Bunyaviridae	Helicoidal	90-100	4-7	11(-)seg
Orthomyxoviridae	Helicoidal	90-100	5	11(-)seg
Paramyxoviridae	Helicoidal	125-250	5-7	11(-)
Arenaviridae				

Virus estables DNA como Herpes simplex, papiloma humano.

Virus inestables RNA como retrovirus VIH.

Muy inestables virus segmentados influenza.

Ingeniería viral: manipulan el DNA.

1.4 TECNICAS PARA LA DETECCION DE VIRUS

MICROSCOPIO ELECTRONICO. Las partículas virales pueden ser demostradas por el microscopio electrónico de material tomado directamente de lesiones clínicas. Los procedimientos de contrastes-negativos para teñir partículas virales se refieren al uso de potasio, fosfotungsteno u otros metales pesados y sales que son simples y rápidos.

La detección de virus por examen de microscopía electrónica debe hacerse con secciones de tejidos ultradelgadas (10^4 partículas virales/ml).

La aplicación clínica del microscopio electrónico incluye la detección de virus en fluidos y otros tejidos.

Las técnicas inmunológicas son empleadas para realizar la reconversión de virus al microscopio electrónico, especialmente usado para la detección de virus semejantes como rotavirus los cuales son difíciles de cultivar por métodos convencionales.

DIAGNOSTICO SEROLOGICO. La detección de anticuerpos específicos en el suero de individuos infectados pueden ser usados para el Dx. La infección corriente o creciente puede ser confirmada por un incremento al cuádruple o más grande en los niveles de suero de anticuerpos. Esta determinación requiere al menos dos muestras, una obtenida en la fase de enfermedad y la segunda recolectada al menos en los 10 a 14 días después de la primera. La primera muestra podría ser seronegativa (no anticuerpos para los virus) y la segunda podría mostrar el cuádruple o más en el incremento de los títulos de anticuerpos.

Las muestras detectadas en los títulos de anticuerpos de IgM y los de IgG pueden ser usados para la confirmación activa de infección.

La presencia de anticuerpos virales es usado para la evaluación individual de la evolución de la enfermedad.

Con la excepción de infecciones virales frecuentes, la presencia de anticuerpos para una partícula viral (seropositivo) previene el desarrollo de segundos episodios de la enfermedad clínica causada por el virus en el individuo,

aunque la reinfección clínica puede causar la respuesta inmune.

Un número de métodos serológicos han sido usados para la detección de anticuerpos virales, éstos incluyen muestras de inmunofluorescencia, inmunoperoxidasa, ELISA, inhibición de la hemaglutinación, neutralización, fijación de complemento, adherencia inmune, aglutinación pasiva, hemaglutinación pasiva e inmunoelectroforesis.

HIBRIDACION DEL ACIDO NUCLEICO. Los métodos rápidos de diagnóstico por lo general utilizan la localización de las proteínas virales; para ello, la hibridación del ácido nucleico ha demostrado ser muy sensible y específica.

Para virus DNA se mancha una membrana con nitro-celulosa, donde el DNA viral de la muestra se fija y desnaturaliza in situ con un álcali; a continuación la mancha se hibridiza con un fragmento de DNA viral radiomarcado; los métodos de recombinación de DNA se han usado para disponer los fragmentos clonados del mismo, a partir de los cuales se preparan los patrones DNA y la mancha se somete a una autorradiografía un día después.

Para virus RNA con cadena doble, el método de hibridación de mancha es más sensible que el Elisa. El RNA desnaturalizado por calor se inmoviliza y se lleva a cabo la hibridación con los patrones radiomarcados de cadena sencilla obtenidos por transcripción in vitro de patrones DNA y RNA en el método de

hibridación por mancha.

ANALISIS INMUNOABSORBENTE LIGADO A ENZIMAS (ELISA). Se aplica el antígeno viral a la fase sólida. Se añade el suero de prueba y cualquier anticuerpo específico que exista se fijará al antígeno. A continuación se agrega la antiglobulina unida a una enzima, la cual se adherirá al anticuerpo fijado al antígeno viral de suero de prueba. Se añade el sustrato para la enzima y se determina el cambio de color. Esto es proporcional a la cantidad de enzima ligada, relacionada con la cantidad de anticuerpos en el suero de la prueba.

PRUEBA DE NEUTRALIZACION. Los anticuerpos neutralizadores se miden mediante la adición de los mismos a una suspensión de virus inoculando la mezcla en los cultivos de células sensibles. La presencia de anticuerpos neutralizadores se demuestra si los cultivos celulares no desarrollan efectos citopáticos (ECP). Los cultivos celulares de control que habían recibido virus más un suero libre de anticuerpos desarrollan ECP.

El virus en una mezcla neutralizada no se destruye; cuando algunas mezclas de virus-anticuerpo son tratadas con ácido (pH 2), el ácido desnaturaliza al anticuerpo y libera al virus en su estado original, totalmente infectante.

Capitulo II

HERPES VIRUS

2.1

CARACTERISTICAS

Los herpesvirus son relativamente grandes, miden de (180 a 200 nm de diámetro).

Son virus envueltos con una cápside icosaédrica simétrica; la envoltura de células dentro de la membrana nuclear (Glucoproteínas); tiene una zona granular de proteínas globulares entre los espacios de la cápside. La cápside icosaédrica está compuesta por 162 capsómeros; tiene una integración al genoma consistente en una línea de moléculas de doble cadena DNA, y alrededor fibras de proteínas. Los herpesvirus son relativamente inestables y a temperatura ambiente son inactivados por lípidos solventes.

2.2

CLASIFICACION

Familia: Herpesviridae.

Subfamilia: alfa,beta,gamma,Herpes viridae.

Género: Alfa viridae, Herpes simplex I,II.

Los Alfa virus incluyen herpes simplex tipo 1 y 2 (HSV-1, 2), que causan lesiones orofaciales y genitales primarias y recurrentes incluyendo VZV (virus varicela zoster), y herpes virus B de monos los cuales no son patógenos a los humanos

pero pueden causar serias enfermedades cuando se adquieren accidentalmente.

Los Betaherpesvirus (grupo citomegalovirus), los cuales generalmente producen infecciones asintomáticas en individuos saludables, pero pueden causar severas enfermedades en individuos inmunosuprimidos, y graves defectos mentales en niños infectados en útero.

Los Gammaherpesvirus (grupo de virus linfoproliferativos) incluyen virus Epstein-Barr el cual tiene su etiología en la mononucleosis infecciosa y está asociado con 2 neoplasias: linfoma de Burkitt y carcinoma nasofaríngeo.

Un sexto herpesvirus humano fué descubierto recientemente y designado como herpes simple humano tipo 6 (HHV-6); tiene propiedades potencialmente patógenas que aún no son claramente definidas, pero se han implicado en rash exantematoso súbito en niños.

2.2.1 REPLICACION

Los virus sólo se multiplican en células vivientes, la única característica de la replicación viral consiste en que poco después de su interacción con la célula huésped, el virión infectante se desintegra y pierde su efectividad; este se llama periodo de eclipse, su duración depende del virus y

de la célula huésped y termina con la formación de las primeras partículas virales.

2.2.2. FIJACION PENETRACION Y PERDIDA DE LA CUBIERTA.

La primera etapa de la infección viral es la interacción de un virión con un sitio receptor específico de la superficie celular (viriones).

Las moléculas receptoras (receptores celulares), difieren para los distintos virus las cuales son proteínas en algunos casos y oligosacaridos en otros; por lo que la presencia o ausencia de receptores desempeña una función determinante en el tropismo celular.

Después en la etapa de penetración de la partícula viral a la célula mediada por el receptor con liberación de las partículas virales ingeridas hacia los lisosomas. En algunos otros sistemas, ocurre una pérdida de la cubierta o separación física del ácido nucleico viral a partir de los componentes externos del virión.

2.3 SINTESIS DE LOS COMPONENTES VIRALES

Después de quedar descubierto el genoma viral, el aspecto esencial de la replicación viral consiste en que deben transcribirse el RNAm específicos del ácido nucleico viral

para que duplique la expresión genética.

Algunos virus poseen RNA polimerasa que sintetiza al RNAm y los virus de este tipo se llama virus de doble banda negativa.

En infecciones producidas por virus de doble banda que contienen DNA se sintetizan proteínas virales temprana poco después de la infección y aparecen proteínas tardías sólo durante la fase tardía del proceso infeccioso. La extensión a la que las enzimas específicas del virus participan en estos procesos es dependiendo del grupo.

Generalizando: la proteína viral se sintetiza en el citoplasma, sobre los polirribosomas, el DNA suele replicarse en el núcleo, el RNA genómico viral se duplica en el citoplasma celular generalmente.

2.3.1 LATENCIA VIRAL

De la infección primaria de VH con o sin sintomatología, resulta el establecimiento de una latencia viral. En el estado viral, aunque el virus no se reproduzca, el genoma viral persiste en la célula huésped y cuando es correctamente estimulado es capaz de reactivarse.

Durante la reactivación el ciclo de replicación se reinicia, se producen las partículas virales infecciosas, y se inicia el periodo de la enfermedad.

Los episodios de reactivación pueden ocurrir, meses, años, o décadas después de la infección primaria y puede ocurrir esporádicamente o con gran frecuencia. El sitio de latencia dentro de la célula (que es el lugar de la célula que continúa albergando el genoma viral), depende del virus y ocasionalmente de la infección primaria, pero generalmente el sitio es el genoma celular.

Los mecanismos que controlan el establecimiento y mantenimiento de latencia, así como los factores que gobiernan la reactivación son poco entendidos, y son foco de muchas investigaciones sobre HV.

La reactivación puede ser provocada por una gran variedad de factores, incluyendo: sol, calor, frío, radiaciones, menstruación y estrés físico y emocional, aunque exactamente no se conoce como actúan estos mecanismos.

Aunque existan anticuerpos, en algunas infecciones por HV, estos no ejercen protección; por lo tanto hay infecciones endógenas.

En el herpes recurrente local, el virus puede evitar la acción de los anticuerpos extendiéndose entre las células epiteliales por puentes intercelulares.

2.3.2 DIAGNOSTICO

Se basa en el examen directo de raspado de lesiones,

teñido con colorante de Giemsa o hematoxilina-eosina, en busca de corpúsculos de inclusión en células gigantes multinucleadas y epiteliales.

La inoculación en ratón, conejo, células, embriones de pollo, con la finalidad de aislar o determinar anticuerpos, también se realiza serológicamente. El genoma de HV, relativamente grande contiene suficiente información genética, para codificar probablemente mas de 50 proteínas diferentes, lo que ubica a los HV entre los virus humanos más complejos.

Muchas de estas proteínas sirven como eficientes antígenos, aunque se reconoce que hay poca similitud antigénica entre casi todos los miembros de este grupo. Solamente los HSV tipo 1 y 2 comparten un grado significativo de semejanza antigénica.

Por lo que se concluye, que hay sitios antigénicos sobre la superficie de la envoltura viral. Así mismo, se han identificado antígenos internos y no estructurales.

2.3.3 PATOGENIA: CELULAS SUSCEPTIBLES

El sitio de célula susceptible a la infección depende de la existencia de receptores celulares y en cierto grado de la edad, pues parece que los lactantes tiene una susceptibilidad más amplia que los adultos.

La infección primaria, latencia y reactivación pueden

involucrar a diferentes tipo de células, incluso con el mismo virus.

Cada HV muestra sus peculiares interacciones celulares; La producción de enfermedad puede estar directamente ligada a la muerte celular causada por el virus, o puede producirse secundariamente con respecto a la inmunorespuesta.

Regularmente puede localizarse al HV en el epitelio respiratorio y gastrointestinal, en piel y órganos parenquimatosos como el hígado.

Los pacientes que presentan infecciones por HV generalmente son inmunosuprimidos, los HV pueden infectar secundariamente al tejido nervioso, penetran en la célula, causando su alteración o destrucción y generalmente la difusión por vía sanguínea circulante se hace mediante una viremia asociada con células, estando ligado el virus a linfocitos y leucocitos polimorfonucleares.

2.3.4 EPIDEMIOLOGIA

Prácticamente todos llegamos a infectarnos por HV, antes de llegar a la edad adulta. Aunque las infecciones aparezcan a una edad mucho menor en áreas subdesarrolladas.

Capitulo III

HERPES SIMPLEX

Los virus del Herpes simplex (HSV-1 Y HSV-2) causan una gran variedad de infecciones que afectan superficies mucocutáneas, sistema nervioso central y ocasionalmente algunas visceras.

La palabra herpes fué utilizada por Herodoto (400 aC) para describir las vesículas causadas por la fiebre. Viene del griego "arrastrarse". En 1960 se demostró que los virus pueden dividirse por medio de pruebas de neutralización con 2 tipos antigénicos: HSV-1 y HSV-2.

El genoma del herpes simplex es una molécula de DNA de filamento único lineal (con peso molecular aproximadamente de 100×10^6) suficientemente grande para codificar en exceso 60 a 70 productos energéticos. Aproximadamente 50% del genoma de HSV-1 y HSV-2 son homólogos.

El genoma viral se encuentra encapsulado en una cubierta glucoproteica icosaédrica (cápside) constituida por 182 capsómeros.

La cubierta externa del virus es una membrana que contiene lípidos (cubierta) derivada de la membrana celular modificada y que se adquiere conforme la cápside que contiene DNA, brota através de la membrana nuclear de la célula

huésped. Entre la cápside y la doble cadena lipídica de la cubierta está el tegumento, constituido por varias proteínas virales cuyas propiedades y funciones todavía se desconocen.

La replicación viral tiene una fase nuclear y una citoplasmática; los pasos iniciales de la infección incluyen fijación, fusión entre la cubierta viral y membrana celular para liberar a la nucleocápside que penetra en el citoplasma de la célula y desensamble para liberar el DNA viral.

La infección de ciertas células con HSV (en particular las neuronas) no provoca replicación viral ni muerte celular de inmediato. Los genomas virales se conservan en la célula en un estado compatible con la supervivencia y las actividades normales de la célula; este proceso es denominado "latencia". Posteriormente el genoma viral puede reactivarse causando replicación y muerte, y en algunos casos, reaparición de lesiones herpéticas, "reactivación".

La replicación viral fué descubierta inicialmente en neuronas durante la reactivación "in vitro", sugiriendo que las neuronas almacenan al virus latente "in vivo".

Se cree que el genoma de los HSV poseen potencial oncogénico y han sido implicados en cacinomas cervicales, y en menor grado, en carcinomas orales.

3.2

PATOGENIA

La exposición de las superficies mucosas o el contacto físico con un individuo infectado con HSV, permite la entrada del virus y comienza su replicación en las células epidérmicas y dérmicas.

Durante la infección primaria solamente un pequeño grupo de individuos muestran signos y síntomas clínicos; aunque en algunos casos no hay lesiones clínicas, puede haber una replicación viral suficiente para infectar a las terminaciones nerviosas sensitivas o motoras.

Es dudoso si en la infección mucosa queda siempre un estado latente; después se cree que por un mecanismo desconocido el virus o la nucleocápside se desplaza intraaxonalmente hasta los cuernos de las neuronas ganglionares.

En el humano se desconoce el tiempo que transcurre entre la inoculación del virus en los tejidos periféricos y su propagación hasta los ganglios.

Durante la primera fase de la infección, la replicación viral se produce en los ganglios y el tejido nervioso, luego los virus se diseminan por otras superficies mucocutáneas por medio de la emigración centrifuga de viriones infectados a lo

largo de los nervios sensitivos periféricos.

Esta difusión del virus hasta la piel por los nervios sensitivos periféricos, ayuda a la formación de nuevas lesiones alejadas del brote inicial de las vesículas tan características del herpes primario, y el aislamiento del virus en el tejido nervioso alejado de las neuronas que inervan el lugar de inoculación. Puede haber diseminación por continuidad de los virus inoculados localmente, permitiendo la extensión posterior de la enfermedad en las mucosas. Una vez resuelta, la infección primaria, ya no pueden aislarse virus contagiosos en los ganglios, ni hay proteínas virales de la superficie expresada en cantidades detectables.

Por medio de estímulos desconocidos hay una reactivación de la infección por HSV. Se cree que estos estímulos pueden ser: luz ultravioleta, la inmunosupresión, traumas cutáneos o de los ganglios, estrés etc.

3.3

EPIDEMIOLOGIA

Los estudios seroepidemiológicos han demostrado que gran parte de la respuesta inmunitaria humoral contra el HSV se afecta sobre determinantes antigénicos comunes, lo que dificulta la identificación de anticuerpos contra el HSV-2 en personas infectadas precisamente por el VH-1.

La infección de HSV-1 se adquiere antes que la de HSV-2.

Más del 90% de adultos tienen anticuerpos para HSV-1, hacia el 4º decenio de la vida. En condiciones socioeconómicas precarias, la mayoría de las personas adquieren la infección por HSV-1 antes del 3º decenio de la vida.

La infección por HSV ocurren durante todo el año, el periodo de incubación oscila entre 1-26 días y en promedio de 6-8 días.

La transmisión se produce por contacto con lesiones ulcerosas activas o con enfermos asintomáticos que eliminan el virus. La excreción asintomática del HSV-1 por la saliva se ha detectado en un 2 a 9% en adultos y un 5 a 8% en niños.

El título de HSV en los cultivos de lesiones es de 10 a 1000 veces mayor que en la saliva o en excreciones genitales en personas asintomáticas eliminadoras.

La capacidad de transmisión es mayor en los periodos sintomáticos de excreción viral que en los asintomáticos.

3.4 LOCALIZACION DE HSV-1 Y HSV-2

El HSV ha sido aislado prácticamente de casi todas las vísceras y tejidos. Las manifestaciones clínicas y de evolución de la infección por este virus depende del sitio anatómico de la infección, de la edad y del estado inmunológico del huésped y del tipo antigénico del virus.

Las infecciones por HSV-1 generalmente se dan en boca,

mientras que las infecciones por HSV-2 se presentan en genitales, aunque se han encontrado invertidos. En la primoinfección, ya sea con HSV-1 o con HSV-2, el huésped carece de anticuerpos contra HSV. Cuando se presenta una reinfección o infección secundaria, entonces ya aparecen anticuerpos en suero.

Profundizaremos un poco sobre las infecciones más frecuentes por HSV en el organismo:

3.4.1 INFECCIONES BUCOFACIALES

La gingivostomatitis y la faringitis constituyen las manifestaciones clínicas más frecuentes del primer contacto o la primoinfección con HSV-1; mientras que el herpes labial recurrente es la manifestación clínica más frecuente de la reactivación de esta infección.

Los signos y síntomas clínicos incluyen: fiebre, malestar general, mialgia, incapacidad para comer, irritabilidad y adenopatía cervical, que puede durar de 3 a 14 días.

Las lesiones pueden afectar paladar duro y blando, encías, lengua, labios, y arco facial. La infección faríngea con HSV-1 suele provocar lesiones exudativas o ulcerativas en la parte posterior de la faringe, pilares palatinos o ambos. Es común que haya fiebre acompañada de adenopatía cervical la cual durará de 2 a 7 días.

En pacientes inmunodeprimidos, la infección puede extenderse hasta las capas cutáneo profunda y mucosa. En estos casos, suele aparecer frialdad, necrosis hemorrágica, dolor intenso e incapacidad para comer o beber. Para tratar de contrarrestar la infección y disminuir los signos y síntomas, puede utilizarse aciclovir, que acelera la cicatrización y alivia el dolor de las mucosas en pacientes inmunosuprimidos.

3.4.2 INFECCIONES GENITALES POR HSV

El primer episodio del herpes genital primario se caracteriza por: fiebre, cefálea, malestar general y mialgias. Los síntomas locales principales son: dolor, prurito, disuria, secreción vaginal y uretral y adenopatía inguinal dolorosa. Es frecuente que se observen lesiones bilaterales muy espaciadas en los genitales externos que se presentan en distintas fases como vesículas, pústulas o úlceras eritematosas dolorosas.

El número de recurrencias de las infecciones genitales por HSV-2 varía mucho según los individuos, y con el tiempo, en el mismo individuo. Cuando se presenta la uretritis sintomática por HSV existe una secreción mucóide clara con disuria.

También pueden haber infecciones rectales y perianales por HSV-2, especialmente en varones homosexuales y mujeres heterosexuales que practican el coito anorrectal. Los síntomas

de está proctitis incluyen: dolor y secreción anorectal, tenesmo y estreñimiento. Las biopsias de recto, muestran ulceración de la mucosa, necrosis, infiltración de la lámina propia con polimorfonucleares y linfocitos.

En pacientes con SIDA, pueden presentar extensas lesiones herpéticas perianales. La cicatrización de estas lesiones puede lograrse con aciclovir por vía sistémica.

3.4.3 PANADIZO HERPETICO

Es una infección digital por HSV, que puede ser frecuente en los médicos generales, aunque puede surgir como complicación de herpes genital o bucal primario al ser inoculado el virus a través de una solución de continuidad en la epidermis. Los signos y síntomas clínicos son: edema, eritema y dolor localizado en el dedo infectado; también puede presentarse: fiebre, linfadenitis y linfadenopatía epitrocLEAR y axilar.

3.4.4 INFECCIONES OCULARES HERPETICAS (QUERATOCONJUNTIVITIS)

La infección ocular por HSV es una de las causas más

frecuentes de ceguera corneal. La queratitis por HSV se presenta con dolor repentino, visión borrosa, quemosis, conjuntivitis y lesiones dendríticas característica de la córnea. El debridamiento, la aplicación de antivirales tópicos y de interferón, acelera la cicatrización, pero son frecuentes las recurrencias y puede haber lesión de estructuras profundas del ojo.

3.4.5 INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y PERIFERICO

La encefalitis por HSV es la causa más frecuente de encefalitis viral aguda esporádica. La patogenia de la encefalitis por HSV es muy variada, en niños y adultos jóvenes, la infección primaria se debe a que el virus penetra en el SNC por difusión neurotrópica a partir de la periferia siguiendo el bulbo olfatorio.

Las manifestaciones clínicas más importantes, es la presencia aguda de fiebre y signos neurológicos focales, especialmente, del lóbulo temporal.

La quimioterapia antiviral reduce la mortalidad de este tipo de encefalitis ya que el aciclovir endovenoso es muy eficaz; aunque frecuentemente quedan secuelas neurológicas.

La meningitis por HSV es una enfermedad aguda, que cura espontáneamente y se manifiesta por: cefalea, fiebre y

fotofobia discreta con duración de 2 a 7 días. Puede encontrarse pleocitosis linfocítica. Las secuelas neurológicas son raras.

3.4.6 INFECCIONES VISCERALES

Este tipo de infecciones suelen afectar varios órganos al mismo tiempo. Algunas veces puede haber únicamente manifestaciones de esófago, pulmón o hígado.

La esofagitis por HSV es causada por extensión directa de la infección bucofaringea o por reactivación de HSV y diseminación del virus hasta la mucosa esofágica, siguiendo el nervio vago.

Se manifiesta por: odinofagia, disfagia, dolor retroesternal y pérdida de peso.

La endoscopia muestra muchas úlceras ovales con base eritematosa y pseudomembranas blancas formando placas.

La noumonitis por HSV es rara, excepto en pacientes inmunodeprimidos.

La hepatitis por HSV es rara en pacientes inmunodeprimidos, sin embargo, cuando existe evoluciona con fiebre, elevación repentina de bilirrubina y de transaminasa sérica y leucopenia. También puede producirse coagulación intravascular diseminada.

Otras complicaciones mas raras de la infección por HSV

son: artritis monoarticular, necrosis suprarrenal, trombocitopenia idiopática y glomerulonefritis. La infección diseminada es frecuente en pacientes inmunodeprimidos, quemados o desnutridos, en los cuales puede haber diseminación a otros órganos como glándulas suprarrenales, pancreas, intestino grueso y delgado y médula ósea.

3.4.7 INFECCION NEONATAL

Los neonatos (menos de 7 semanas de edad) tienen la mayor frecuencia de infección visceral, del sistema nervioso central o ambos. Puede decirse que las lesiones cutáneas son las manifestaciones clínicas más obvias de la enfermedad; las cuales resultan del contacto con las secreciones genitales infectadas de la madre en el momento del parto.

Se han reportado casos de recién nacidos con infección congénita, generalmente de madres que adquirieron la infección primaria durante el embarazo. Las infecciones neonatales por HSV-1, suelen adquirirse después del nacimiento por contacto con familia cercana, por infección herpética sintomática o asintomática buco-labial o por transmisión genética.

El tratamiento consiste en antivirales como aciclovir.

Capitulo IV

GINGIVOESTOMATITIS HERPETICA
Y HERPES LABIAL

4.1

GINGIVOESTOMATITIS HERPÉTICA

4.1.1 ETIOLOGIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.

La gingivoestomatitis herpética puede considerarse como la infección que se presenta después del primer contacto que tiene el ser humano con el virus HSV-1. Es la enfermedad primaria más frecuente después del contacto con el virus.

Suele aparecer entre los 1 y 5 años de edad, aunque también puede desarrollarse en los adultos jóvenes sin tener predilección por el sexo.

La enfermedad se caracteriza por el desarrollo de fiebre, irritabilidad, cefalalgia, deshidratación, linfadenopatía regional, malestar general e incluso somnolencia y convulsiones.

La encía se tumefacta y se acompaña de salivación, halitosis, disfagia y linfadenopatía dolorosa. También pueden estar afectados los labios, lengua, mucosa bucal, paladar, faringe y amígdalas.

Se desarrollan vesículas cortas (entre 2 y 4 mm de diámetro), de color amarillento llenas de líquido. Estas se rompen y forman úlceras superficiales desiguales, extremadamente dolorosas, cubiertas por una membrana grisácea

y rodeadas por un halo eritematoso.

Debe recalcar que la inflamación gingival precede por varios días a la formación de las úlceras. Estas sanan de manera espontánea en un lapso de 7 a 14 días y no dejan cicatriz.

Como se ha mencionado en los capítulos anteriores, el HSV no permanece latente en el sitio de la infección original (en piel o mucosa bucal), en vez de eso alcanza los ganglios nerviosos que inervan las áreas afectadas, ahí permanece latente hasta que se vuelve a activar. Raramente se observan complicaciones en niños.

4.1.2 HISTOPATOLOGIA.

La vesícula herpética se presenta intraepitelialmente y está llena de líquido.

Las células alteradas muestran "degeneración por distensión", mientras que otras contienen características inclusiones intranucleares conocidas como cuerpos de Lipschütz, que son estructuras eosinófilas, ovoides, homogéneas, presentes dentro del núcleo que tienden a desplazar periféricamente al nucleolo y a la cromatina nuclear. El tejido conectivo subyacente generalmente se encuentra infiltrado por células inflamatorias. Al romperse las vesículas, la superficie del tejido se cubre de un exudado

formado de fibrina, leucocitos polimorfonucleares y células degeneradas. Las lesiones sanan por proliferación epitelial periférica.

La mayoría de los investigadores han concluido que la transmisión se produce por el contacto directo con el virus. Después de dicho contacto, en las personas afectadas, el periodo de incubación puede variar de 2 a 20 días, con un promedio de 6 días antes del desarrollo de las lesiones.

4.1.3 DIAGNOSTICO.

En la mayoría de los casos puede ser establecido un diagnóstico clínico. Sin embargo, para estar seguros de la causa de la enfermedad puede hacerse un estudio de virus incluyendo cultivo y demostración de anticuerpos.

El estudio de la biopsia con coloraciones especiales usualmente demuestra la inclusión de Lipschütz, y en los extendidos de la base de las lesiones pueden encontrarse células gigantes características con núcleo-globoso-grande. Es posible que células gigantes multinucleadas también estén presentes.

El pronóstico es bueno aunque rara vez recidiva. Sin embargo, cuando el virus permanece latente se reactiva por diferentes causas entonces provoca generalmente herpes labial.

No existe una terapia específica para cualquier tipo de

infección, pero puede administrarse aciclovir (cap. VI). También se aconseja la aplicación de protectores solares ya que los rayos UV pueden disparar la reinfección.

Se recomienda reposo, mantener el balance hídrico, analgésicos y cuidado bucal (aseo adecuado local).

Los agentes anestésicos tópicos como la dionina y la lidocaína (xylocaína) son utilizados para permitir que el paciente pueda alimentarse sin molestias, aunque se recomienda dieta blanda o líquida.

No son recomendados los antimicrobianos. Pueden tomarse medidas paliativas como enjuagues con agua caliente; deben evitarse los colutorios fuertes, los antisépticos y astringentes ya que podrían ser violentos. La aspirina por ejemplo, disminuye la fiebre, el dolor y la inflamación (cap. VI). Pueden emplearse antihistamínicos como enjuagatorios confortantes, por ejemplo, la suspensión de kaopectate.

4.2

HERPES LABIAL

4.2.1 ETIOLOGIA Y CARACTERISTICAS CLINICAS.

La infección herpética recurrente de la boca (herpes labial recurrente), infección herpética intrabucal simple, etc., ocurre en pacientes que han padecido una infección

herpética anterior (gingivostomatitis herpética) y tienen anticuerpos séricos contra otra infección primaria exógena.

El herpes labial regularmente se presenta en pacientes adultos y se manifiesta clínicamente como una forma atenuada de la enfermedad primaria. Se ha encontrado que entre el 80 y el 100% de adultos de niveles socioeconómicos más bajos tienen HSV tipo 1, 2 ó ambos, de anticuerpos circulantes; mientras que solo el 30 a 50% de los adultos de los niveles socioeconómicos más altos, incluyendo personal médico, dental y de enfermería poseen dichos anticuerpos.

Los que no poseen anticuerpos tienen un riesgo más alto de contacto e infección, especialmente el último grupo.

El periodo prodrómico de esta enfermedad dura de 24 a 48 horas, las lesiones van precedidas por una sensación de hormigueo, quemazón, ardor o picazón y se acompaña de rigidez, hinchazón y edema en el sitio donde se desarrollan subsecuentemente las vesículas.

La localización habitual suele ser la unión entre el labio y la piel.

Las vesículas por lo general son pequeñas, de 1 a 3 mm de diámetro cada una, tienden a presentarse en racimos localizados, y se unen para formar lesiones algo más grandes que pueden llegar a medir de 1 a 2 cm.

Estas vesículas son de color gris o blanco, las cuales se rompen rápidamente y dejan una pequeña ulceración roja,

algunas veces con un ligero halo eritematoso.

Cuando se localizan en los labios, las vesículas rotas son cubiertas por una costra de color café, variando la intensidad del dolor.

El herpes labial es tan molesto como inofensivo, excepto en los casos de sobreinfección accidental, lo que origina un edema estable (macroquelia) a nivel de la localización del herpes recidivante.

Las molestias subjetivas van desde una sensación quemante o pruriginosa moderada hasta el dolor intenso, además de inconvenientes estéticos. Transcurridos de 4 a 10 días, las lesiones costrosas se curan sin dejar cicatriz.

El herpes labial puede invadir la cavidad oral propiamente dicha. Se desarrolla casi siempre en la mucosa bucal que se une estrechamente al periostio. Rara vez se presenta en la mucosa móvil, en contraste con la gingivostomatitis primaria; los sitios más comunes donde se localizan las lesiones herpéticas intrabucales recurrentes son el paladar duro, la encía adherida o el reborde alveolar.

4.2.2 HISTOPATOLOGIA.

En las muestras histológicas, se han encontrado formación de vesículas intraepiteliales con exudado necrótico y neutrófilos infiltrados.

Hay cuerpos de inclusión eosinófila (cuerpos de Lipschütz). El espacio vesicular se encuentra acompañado por células espinosas que muestran degeneración nuclear globular.

4.2.3 DIAGNOSTICO.

Los métodos de diagnóstico para el herpes labial son:

- 1) Aislamiento viral e identificación en diferentes sistemas (huevos y ratones).
- 2) Coloración inmunofluorescente de frotis.
- 3) Técnica inmunoperoxidasa, que es más sensible a la técnica de inmunofluorescencia, la cual es similar a la anterior en sus principios básicos, pero no necesita microscopio fluorescente.
- 4) Ensayo serológico como el ensayo de complemento fijación, el radioinmuno-ensayo o el ensayo inmuno-sorbente ligado a la enzima.

4.3

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

(GINGIVOESTOMATITIS HERPETICA Y HERPES LABIAL)

Para el diagnóstico diferencial del herpes labial, debemos tomar en cuenta el herpes zoster, impétigo contagioso y en algunos casos la sífilis inicial, aunque cabe la combinación de una lesión sifilítica primaria del labio con la existencia simultánea del herpes simple.

También deben considerarse enfermedades como la viruela, pénfigo, epidermolisis bulosa, alergias a comidas o fármacos.

La gingivoestomatitis herpética puede confundirse con:

"ESTOMATITIS AFTOSA RECURRENTE"

Es una enfermedad común que se caracteriza por el desarrollo de ulceraciones dolorosas en la mucosa bucal que recurren solitarias o múltiples.

Afecta aproximadamente un 20% de la población y no es de origen vírico. Se presenta principalmente en adolescentes y adultos jóvenes sin predilección por el sexo.

La etiología es desconocida y todavía no se sabe con exactitud cuáles pueden ser los agentes causales. Sin embargo, los agentes o factores que pueden precipitar la enfermedad pueden ser: traumatismos, condiciones endócrinas

(menstruación, embarazo), alergias, rayos ultravioletas (UV), factores psicósomáticos, estrés, etc.

Clínicamente la mucosa afectada se vuelve focalmente eritematosa y necrótica con ulceraciones redondas y ovaladas, únicas o múltiples que poseen un diámetro habitual de 2 a 10 mm, son superficiales y planas.

La úlcera está cubierta por un exudado fibrinoso blanco-grisáceo y rodeada por un halo de color rojo vivo. Puede persistir de 1 a 2 semanas y sana sin dejar cicatriz.

Puede afectar tanto mucosa labial como bucal y lingual.

Histológicamente se observa una membrana fibrinopurulenta que recubre la úlcera y en el tejido conjuntivo situado por debajo de ella, se aprecia un infiltrado celular inflamatorio considerable. Hay linfocitos y no se presentan eosinófilos.

Lo más importante para establecer un diagnóstico es que la estomatitis aftosa recurrente aparece sin presencia de fiebre.

Como tratamiento se puede administrar tópicamente nitrato de plata en un aplicador húmedo por pocos segundos para cauterizar el centro de la úlcera. También se emplean medidas paliativas.

"HERPANGINA"

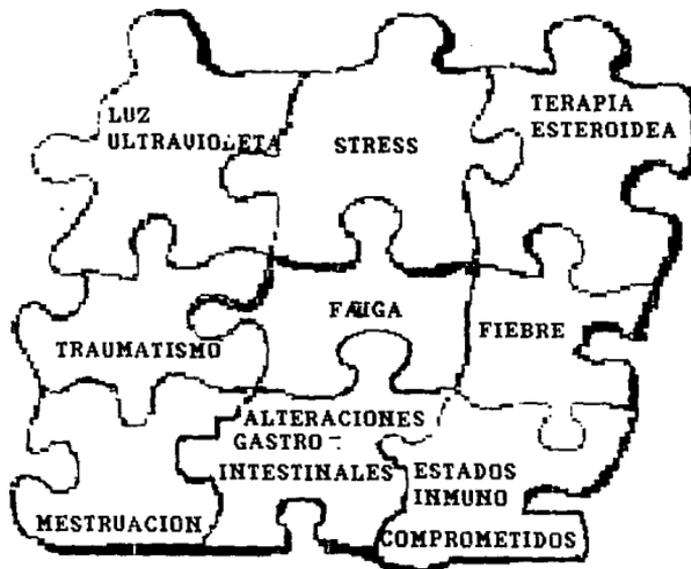
Es una infección viral específica producida por los virus del grupo Coxackie A.

Generalmente se observa en niños pequeños; solo en raras ocasiones son afectados los niños mayores y los adultos.

Básicamente es una enfermedad de verano que comienza con úlceras en la orofaringe, febrícula, dolor de cabeza, algunas veces vómito, postración y dolor abdominal. El paciente pronto muestra úlceras pequeñas con base de color gris y una periferia inflamada en los pilares anteriores de las fauces; se presentan algunas veces en el paladar duro y blando, en la pared faríngea posterior, en la mucosa bucal y en la lengua. Estas úlceras son precedidas por la aparición de numerosas vesículas pequeñas que son de corta duración. Las úlceras no tienden a ser muy dolorosas aunque puede presentarse disfagia. Sanan en un lapso de pocos días a una semana.

La enfermedad puede transmitirse de una persona a otra a través del contacto. El periodo de incubación probablemente es de 2 a 10 días y regularmente se desarrolla una inmunidad permanente.

Se diagnostica por medio del aislamiento del virus y se emplea un tratamiento paliativo.



FACTORES PREDISPONENTES

Capítulo V

TRATAMIENTO ANTIVIRAL

5.1

ACICLOVIR

El aciclovir es un análogo sintético del nucleósido purina (9-(2 hidroxietoximetil) guanina) en la que se ha sustituido el azúcar cíclico de la molécula de guanosina natural por una cadena lineal.

MECANISMO DE ACCION. El aciclovir penetra selectivamente en las células infectadas por el HSV y el VZV debido a una reacción de trifosforilación catalizada por cinasas específicas de estos virus. El aciclovir trifosforilado es el compuesto activo que inhibe la acción de la DNA-polimerasa vírica al incorporarse al DNA impidiendo su elongación terminal. Es activo frente al HSV tipo 1 y 2 y frente al VZV. La mayoría de las cepas de citomegalovirus (CMV) y de Epstein Barr (EPV) son resistentes.

El índice terapéutico del aciclovir es satisfactorio. Durante el Tx se ha detectado el desarrollo de resistencias en cepas de HSV que no codificaban la timidina-quinasa vírica o cuando la enzima es deficiente y no reconoce al aciclovir como sustrato.

FARMACOCINETICA. El aciclovir puede administrarse por

vía oral, aunque su absorción por esta vía es lenta e incompleta, alcanzando apenas el 10% de nivel plasmático, obtenido por la administración intravenosa. Están en investigación fármacos en forma de proaciclovir, cuya absorción es mucho mejor y alcanza niveles plasmáticos adecuados.

Se puede administrar también por vía tópica y por vía intravenosa. La distribución del fármaco es amplia, atraviesa relativamente bien la barrera hematoencefálica y los niveles alcanzados en el LCR (líquido cefalorraquídeo) son suficientes para inhibir al HSV. Se elimina por el riñón y su vida media es de 2-3 hs. El probenecid prolonga la vida media del aciclovir en un 20%. En presencia de insuficiencia renal es necesario ajustar la dosis.

DOSIS. Por vía tópica: pomada al 3 ó 5%, 4-6 veces al día, aplicada con guantes.

Por vía oral: 200-400 mg cada 4-8 hs dependiendo del tipo de infección, excepto vía nocturna.

Por vía intravenosa: 5 mg/kg cada 8 hs. En la encefalitis herpética es necesario administrar dosis superiores (10 mg/kg cada 8 hs.). En inmunodeprimidos la dosis habitual es de 250-500 mg cada 8 hs.

INDICACIONES. El aciclovir está indicado en infecciones

por HSV, VZV, en pacientes inmunodeprimidos y en la profilaxis. En la encefalitis herpética es el fármaco de elección en todos los grupos de población. En la queratoconjuntivitis herpética se usa por vía tópica al 3%. En el herpes genital es eficaz en la primoinfección, pero en las recurrencias es menor. En el herpes labial se utiliza por vía tópica (crema al 5%). Podría producir algún efecto en la mononucleosis infecciosa, y es poco eficaz en CMV y virus de la hepatitis.

REACCIONES ADVERSAS. La toxicidad de aciclovir tópico puede producir sensación de quemazón, dolor y prurito que puede deberse a la acción de la base de polietilglicol. Por vía parenteral se ha descrito tromboflebitis, inflamación y edema local. El mayor problema por vía endovenosa es su repercusión sobre la función renal; en raras ocasiones pueden presentarse náuseas, vómito, cefalea, diaforesis, hipotensión relacionado con niveles plasmáticos superiores a 25 mg/ml.

La administración por vía oral no se asocia a efectos adversos aunque puede producir náuseas, vómito, dolor abdominal, vértigo, cefalea, diarrea, aturdimiento, artralgias. Se recomienda usarlo en el embarazo solo cuando los beneficios superen a los riesgos.

5.2

OTROS AGENTES ANTIVIRICOS

5.2.1 FOSFONOFORMATO (FOSCARNET)

Es un análogo estructural de los pirofosfatos, inhibe la DNA-polimerasa del HSV, aunque algo menos a las de los VZV, CMV, EBV, HIV. Es poco tóxico (se han descrito alteraciones del metabolismo fosfocálcico, acúmulo en los huesos e insuficiencia renal que puede prevenirse si se hidrata bien al paciente). Se utiliza también en infecciones diseminadas por CMV en pacientes inmunodeprimidos. Puede utilizarse entre 12-16 gr/día por vía intravenosa. Su vida media es de aproximadamente 3 hs. y se elimina por vía renal.

5.2.2 ZIDOVUDINA (AZT)

Análogo de la timidina, en su forma trifosforilada es capaz de inhibir la función de la transcriptasa inversa del HIV al actuar como final de cadena, entre otros posibles mecanismos. La transcriptasa inversa del HIV es aproximadamente 100 veces más susceptible que la DNA-polimerasa de las células normales a la inhibición por AZT. Se biotransforma en el hígado y se excreta por el riñón. Sugiere

una buena penetración del fármaco en el LCR. Su toxicidad consiste en depresión medular con anemia grave. En pacientes con SIDA desarrolla toxicidad hematológica moderada o severa. La anemia se recupera al cesar la administración de AZT o reducir su dosis.

Otros efectos secundarios son el desarrollo de trombocitopenia y/o granulocitopenia. Asimismo cefalea, náuseas y vómito.

Debe tenerse atención a las interacciones del AZT con otros fármacos, indicados en pacientes con SIDA. La dosis habitual es de 100 mg cada 4 hs. ó 200 mg cada 8 hs. por vía endovenosa.

ddC y ddi (dideoxicitosina y dideoxinosina). Son antiviricos derivados del AZT que actualmente casi no se consideran buenas alternativas para tratar diferentes infecciones víricas, debido especialmente a su toxicidad. Sin embargo, se han utilizado como tratamiento en infecciones por HSV, sobre todo en pacientes inmunosuprimidos.

5.2.3 VIDARABINA

Es un nucleósido purínico similar a la adenina. El mecanismo de acción es desconocido. De sus características farmacocinéticas cabe destacar que se metaboliza rápidamente

a arabinosil-hipoxantina (de menor potencia vírica). La vida media es de 3-4 hs. y se distribuye ampliamente incluyendo SNC y se elimina por el riñón.

La toxicidad es gastrointestinal (anorexia, vómito, diarrea) y dependiendo de la dosis puede producir supresión medular, exantema cutáneo y neurotoxicidad, tiene potencial mutagénico y teratogénico (no se puede emplear durante el embarazo). La dosis habitual es de 15 mg/kg/día en perfusión continua (vía intravenosa 12-24 hrs), tiene escasa solubilidad (se emplean grandes volúmenes de líquidos y no debe sobrepasar concentraciones de 0.5 mg/ml al preparar la solución).

5.2.4 IDOXURIDINA (IDUR)

Es un agente antiviral, estructuralmente relacionado con la timidina que inhibe a la fosforilasa timidílica y a las polimerasas específicas del DNA que son necesarias para la incorporación de la timidina al DNA viral. La idoxuridina es incorporada al DNA viral en el lugar de la timidina, y resulta un falso DNA incapaz de infectar, destruir tejidos o reproducirse. Inhibe la replicación de adenovirus, CMV, HSV, y VZV.

Se utiliza en infecciones por herpes-virus, herpes labial, etc.

Se aplica un unguento cada 4 hs. durante el día y antes

de acostarse (desde los signos prodrómicos). El tratamiento deberá continuarse hasta que se observe una mejoría definitiva. Está contraindicada en casos de hipersensibilidad, en pacientes sensibles al yodo y durante el embarazo. No mezclarse con esteroides ni con ácido bórico. Suspender el tratamiento cuando la cicatrización sea completa y no se recomienda su empleo por más de 21 días. Los preparados farmacéuticos deberán conservarse en refrigeración.

Puede haber reacciones adversas (poco frecuentes) como la irritación local, comezón, edema, enrojecimiento, dolor, etc.

Se presenta como idoxuridina, ungüento y cada gramo contiene idoxuridina 5 mg; tubo con 3 g.

TFT (TRIFLUOROTIMIDINA). Es un antivírico de acción tópica y análogo halogenado de la pirimidina que es muy eficaz en infecciones herpéticas. Su elevada toxicidad ha decechado toda posibilidad de empleo clínico por vía endovenosa.

5.2.5 INTERFERON (IFN)

A pesar de sus grandes posibilidades teóricas, el valor real, presente y futuro de los diversos interferones es dudoso. Como se mencionó anteriormente, los interferones son proteínas humanas sintetizadas por diversas células en respuesta a estímulos antigénicos externos. Habitualmente se emplea el interferón alfa, derivado de leucocitos humanos.

Sus posibles indicaciones incluyen el resfriado nasal (rinovirus) en forma de aerosol o gotas nasales, las infecciones por HSV, infecciones por retrovirus (incluyendo el HIV) en fase todavía experimental y papilomavirus.

5.3 FARMACOS USADOS COMO TRATAMIENTO PALIATIVO

5.3.1 ACIDO ACETILSALICILICO

CLASIFICACION: analgésico, antiinflamatorio, antipirético (ácido 2-acetoxibenzoico).

El ácido acetilsalicílico es un fármaco sintético, prototipo de los analgésicos no narcóticos derivado del ácido salicílico. Es un polvo blanco cristalino poco soluble en agua y muy soluble en medio alcalino; posee actividad analgésica,

antiinflamatoria, antipirética, antirreumática y constituye el fármaco de referencia para la evaluación de otros agentes que comparten sus efectos.

Inhíbe la síntesis de prostaglandinas e impide la agregación plaquetaria incrementando el tiempo de coagulación.

Como analgésico, alivia los dolores de baja y mediana intensidad que surgen de estructuras tegumentarias más que de vísceras, en especial cefalea, odontalgias, mialgias y artralgias.

Su utilización prolongada no lleva a la tolerancia ni a la adicción y la toxicidad es menor que con los analgésicos opiáceos.

Como antipirético disminuye con rapidez y efectividad la temperatura corporal elevada (fiebre) y las dosis moderadas que producen este efecto, también aumentan el consumo de oxígeno y la tasa metabólica.

El ácido acetilsalicílico también tiene efectos sobre la respiración. La estimula en forma directa e indirecta y esto se caracteriza por un aumento en la profundidad respiratoria y un incremento pronunciado en la frecuencia.

Estabiliza los lisosomas y reduce la permeabilidad capilar; desacopla la fosforilación oxidativa y produce alteraciones en el equilibrio ácido-base.

Los efectos analgésico y antipirético se llevan a cabo por mecanismos periféricos y centrales, probablemente a nivel

hipotalámico.

Una pequeña parte del ácido acetilsalicílico se absorbe en el estómago, pero en su mayor parte se absorbe en el intestino delgado superior. Se administra exclusivamente por vía oral. Las concentraciones plasmáticas son detectables a los 30 min. y son máximas a las 2hrs. posteriores a la administración bucal. Se distribuye ampliamente en el organismo, incluso en líquido sinovial, espinal y peritoneal, en la saliva y en la leche materna; atraviesa rápidamente la placenta y penetra lentamente la barrera hematoencefálica.

Se fija en un 50% a las proteínas plasmáticas. La biotransformación se realiza en muchos tejidos en especial en el retículo endoplasmático y las mitocondrias hepáticas. Posteriormente se excreta por la orina.

INDICACIONES: como se mencionó anteriormente se utiliza como analgésico, antiinflamatorio y antipirético.

Como analgésico es útil en dolores leves o moderados como en la cefalea, odontalgias, neuralgias, mialgias, artralgias, dismenorrea y otros que surgen de estructuras tegumentarias y no viscerales.

Disminuye la fiebre, y como antiinflamatorio es muy eficaz y se utiliza en el Tx de la fiebre reumática y en la artritis reumatoide hay importante alivio del dolor, la inflamación, la inmovilidad y el enrojecimiento de las

articulaciones afectadas así como del estado febril. También se ha sugerido de gran utilidad en la profilaxis de infarto al miocardio y en la trombosis postoperatoria de las venas profundas.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES: está contraindicado en pacientes con úlcera péptica, hemorragia gastrointestinal o con trastornos en la coagulación. No se recomienda su uso en niños con influenza o varicela, ni su administración prolongada durante el embarazo y deberá evitarse su empleo durante el último trimestre del mismo.

Tiene interacciones significativas con diversos fármacos (acetaminofén, alcohol, acenocumarina, heparina, insulina etc.), por lo que su empleo simultáneo con otros fármacos requiere de un ajuste apropiado de la dosis. Compite por los sitios de unión a proteínas plasmáticas con: naproxén, tiroxina, triyodotironina, penicilina, tiopental, fenitoína, ácido úrico, metotrexato, etc. Interfiere con la acción uricosúrica del probenecid.

REACCIONES ADVERSAS: son frecuentes las náuseas, vómito, dolor estomacal, irritación y sangrado gastrointestinal. Debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas; disminuye la agregación plaquetaria y prolongación de la gestación o del trabajo de parto, así como prolongación del tiempo de sangrado

antes y después del parto y en otras manifestaciones quirúrgicas.

Son poco frecuentes: la hematemesis, melena, broncospasmo, urticaria, comezón, debilidad, anemia y en los niños con la enfermedad febril aguda (influenza y varicela), síndrome de Reye (interviene en los factores de la coagulación).

DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION: se administra por vía oral.

Como analgésico y antipirético la dosis del adulto es de 650 mg administrado cada 4hrs. (hasta un máximo de 3.9 gr al día). La dosis para niños varía según la edad:

2-4 años 160 mg
4-6 años 240 mg
9-11 años 400 mg
11-12 años 480 mg

Esta dosis, si es necesario se repite cada 4 hrs. Como antiinflamatorio (artritis reumatoide etc.) se administran de 5 a 8 gr al día dividida de 4-6 tomas.

PRESENTACIONES: Aspirina (BAYER)
Asa 500 (LIDMONT)
Asawin (WINTHROP)
Adiro (BAYER)
Propirina(CHINDIN)

5.3.2 PREDNISONA

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS: Es un corticoesteroide derivado sintético del cortisol que se presenta como polvo blanco cristalino, sin olor, muy soluble en agua y poco soluble en cloroformo. Se absorbe bien por vía oral. Se metaboliza en el hígado lentamente, igual que su vida media plasmática que es de 3 y 1/2 hrs. aproximadamente.

Sus efectos más importantes son: incrementa la gluconeogénesis hepática, tienen actividad inmunosupresora y antiinflamatoria y posee acción antineoplásica.

INDICACIONES: Se utiliza como tratamiento de sustitución en los casos de insuficiencia suprarrenal secundaria. Se tiene como tratamiento paliativo en padecimientos donde la hipersensibilidad y la inflamación tienen un papel importante como en el caso de la gingivoestomatitis herpética, artritis reumática, osteoartritis, endocarditis reumática, psoriasis y asma bronquial, enfermedades de la colágena, enfermedades renales, en defectos de autoinmunidad y en casos de trasplante de diversos órganos.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES: El uso durante un período

corto (de hasta 10 días) de dosis altas es generalmente bien tolerado. No debe administrarse a personas que hayan mostrado previamente una reacción alérgica a ella, que tengan disminuida la función hepática, úlcera péptica, tuberculosis activa o infecciones micóticas sistémicas. En infantes y niños debe evitarse su uso prolongado. Dosis mayores de 3 mg diarios pueden suprimir el crecimiento y dosis mayores de 5 mg diarios y uso prolongado pueden producir síndrome de Cushing.

REACCIONES ADVERSAS: Cuando el tratamiento se prolonga más de dos semanas pueden presentarse reacciones adversas como alteraciones de la personalidad y del estado de ánimo, psicosis, convulsiones, hipertensión intracraneal, ptequias, equimosis, dificultad para la cicatrización de heridas, aumento de la presión intraocular, osteoporosis, obesidad, alteraciones en la menstruación, impotencia, retención de sodio, calcio y potasio, aumento de la susceptibilidad a infecciones, monocitopenia, trombocitopenia y síndrome de Cushing.

DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION: La dosis será en función del cuadro clínico. Se administra por vía oral. En casos de inflamación la dosis va de 5 a 7.5 mg/día.

PRESENTACIONES: Meticorten (SHERAMEX)
Prednisona-Diba (DIBA)
Umecortil (INFAN)

5.3.3 CAOLIN Y PECTINA

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS: Es un adsorbente, protector y antidiarreico. En forma de suspensión de partículas finamente divididas, es un adsorbente de sustancias tóxicas e irritantes. La pectina es soluble en agua, con la que forma una solución coloidal ácida y viscosa. La pectina puede administrarse en forma de manzana rayada y de otras frutas, de las cuales se extrae. Ejerce una acción protectora sobre las mucosas. La mezcla de caolín y pectina se utiliza en el tratamiento sintomático de las diarreas no bacterianas, aunque se cree que adsorben virus y toxinas bacterianas.

INDICACIONES: Es útil en el tratamiento de diarreas no bacterianas, sirve como adsorbente y protector de las mucosas, por lo tanto, es de gran utilidad en el tratamiento paliativo de infecciones por HSV funcionando como antihistamínico (en la gingivoestomatitis herpética).

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES: No debe tomarse por más de 2 días; no se recomienda en pacientes con fiebre, ni en niños menores de 3 años.

REACCIONES ADVERSAS: Alergia a cualquiera de los componentes.

DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION: Se administra por vía oral.

En niños de 3 a 6 años: 1-2 cucharadas al día

niños de 6 a 12 años: 2-4 cucharadas al día

Adultos: 2-8 cucharadas al día.

PRESENTACIONES: Kaopectate (UPJOHN)

Los estudios más recientes sobre la utilización de nuevos fármacos han demostrado que los efectos producidos por la cumarina (1, 2-benzopirona) en forma de crema, para evitar la reinfección por herpes virus a causa de la exagerada exposición al sol y a sus rayos UV.

Como profilaxis para herpes labial es más conveniente que los bloqueadores solares, puesto que necesita ser aplicado solo una vez cada 2 o 3 días en la primera semana de excesiva exposición al sol.

Aún se desconoce el real modo de acción de la cumarina como tratamiento específico para las infecciones por HSV.

CONCLUSIONES

De acuerdo a nuestra investigación, hemos llegado a la conclusión de que los virus, son "partículas infectantes", causantes de ciertas enfermedades infecciosas, y muchos de ellos producen inmunidad a largo plazo contra la reinfección por el mismo virus. Se reproducen solamente dentro de células vivas.

Los virus constan principalmente de ácidos nucleicos (DNA ó RNA) y están protegidos por una capa glucoproteínica.

Sin embargo, pocos virus tienen más importancia dentro de las áreas de la salud como los herpes-virus, los cuales son potencialmente patógenos y en conjunto son responsables de gran variedad de enfermedades.

Los herpes-virus tienen un diámetro aproximado de 150 a 200 nm, un centro que consiste en DNA rodeado por una cápside o membrana glucoproteica de estructura simétrica, compuesto de 162 capsómeros.

Pueden diagnosticarse por medio de diferentes métodos como son: reacción de polimeraza en cadena (que amplifica el DNA), pruebas de citopatología con filtración, resistencia al cloroformo, anticuerpos que se tiñen (inmunofluorescencia), neutralización, biopsias, títulos de anticuerpos en suero, etc.

Los herpes-virus pueden permanecer en un estado de

latencia después de una infección o del primer contacto con la célula huésped y por lo tanto, pueden provocar infecciones recurrentes y degeneraciones celulares. Esto puede comprobarse y observarse en pacientes infectados con virus del Herpes Simple (HSV) que es el agente causal de algunas de las más frecuentes y principales enfermedades de la cavidad bucal, afectando a niños y adultos (gingivoestomatitis herpética y herpes labial), sin tener preferencia por el sexo.

Puede haber diferentes factores que disparen o provoquen la reactivación del virus (que permanece latente en el ganglio de Gasser) como son: cambios hormonales (menstruación y embarazo), estrés, traumatismos, fatiga, VIH, rayos UV, cambios térmicos, fiebre, pacientes bajo tratamiento antimicrobiano, etc.

Podemos decir que las personas o pacientes que están dentro de un grupo de alto riesgo para infectarse con HSV son principalmente los niños y todos aquellos que cursan con inmunodepresión.

Sabemos que al hablar de un virus no existe un tratamiento específico que pueda acabar con el cuadro infeccioso, sin embargo, es necesario aplicar una terapia paliativa para disminuir la sintomatología (p. ej. ácido acetil-salicílico, antihistamínicos, etc).

Puede emplearse también una terapia antiviral o medios

profilácticos a través de medicamentos tales como el ACICLOVIR (ZOVIRAX) que actualmente es el antivírico más potente contra infecciones por HSV, IUDR, AZT, etc.

El conocer todo esto es de suma importancia para nosotros los cirujanos dentistas puesto que solamente así, podremos comprender los problemas especiales que los virus presentan dentro de un consultorio dental y podremos considerar las mejores técnicas de esterilización y desinfección, así como los medicamentos y medidas terapéuticas más adecuadas para nuestros pacientes.

Recientemente se ha descubierto un HHV-7, el cual aún se encuentra en estudio y observación. (Marzo 1994).

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

BIBLIOGRAFIA

1.- BENGEL, Walfgong et al.

Differential Diagnosis of the oral Mucosa, West Germany
1989, Quintensse book, pp 217-218.

2.-BRADLEY, Robert.

Fisiología Bucal, Buenos Aires 1980, Médica Panamericana, pp
1992.

3.- BRAUDE, Abraham.

Farmacoterapia Antimicrobiana, Buenos AIRES 1980, Médica
Panamericana,
pp 615-624.

4.- DIVO, Alejandro.

Microbiología Médica, 4^{ed}, México 1990, Interamericana, pp
271-820.

5.- DOMARUS, Von A.

Medicina Interna, 12^aed, Barcelona 1992, Doyma, pp 2418-2420.

6.- EVERSOLE, Lewis.

Clinical Outline Pathology: Diagnosis & Treatment, 3^aed, USA 1992, LEA & Febiger. pp 58-92.

7.- FLOREZ, Jesús et al.

Farmacología Humana, 2^aed, Barcelona 1992, Masson-SALVAT medicina, PP 1093-1110.

8.- GIUNTA, John L.

Oral Pathology, 3^aed, USA 1989, BC Denver, pp 103-106.

9.- GOODMAN, Alfred et al.

Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, 8^aed, México 1991, Panamericana Médica, pp 1147-1157.

10.- GORLIN, Robert J et al.

Patología Oral Thoma, Barcelona 1993, SALVAT, pp 819-820.

11.- HARRISON.

Principios de Medicina Interna, 12^{ed}, México 1991, McGraw Hill, vol.1, pp 800-856.

12.- JAWETZ, Ernest.

Microbiología Médica, 13^{ed} México 1987, Manual Moderno, pp 372-413.

13.- JOKLIK, Wolfgang et al.

Microbiología Zinsser, 18^{ed}, Argentina 1993, Panamericana.

14.- KRUGMAN, Saúl et al.

Enfermedades Infecciosas, 8^{ed}, México 1985, Panamericana, pp 158-163.

15.- McCARTHY, Phillip et al.

Disease Oral Mucosa, 2^{ed}, USA 1985, LEA & Febiger, pp 153-162.

16.- PINBURG, J.J.

Atlas de Enfermedades Infecciosas de la Mucosa Bucal, 3^aed,
Barcelona 1981, SALVAT, pp 30-32.

17.- REGEZI, Joseph et al.

Oral Pathology, USA 1989, WB Saunders Company, pp 8-18.

18.- SCHUSTER, George S.

Oral Microbiology and Infection Disease, 3^aed, USA 1992,
Slots Morsby Year, pp 329-365.

19.- SCULLY, Crispian et al.

Clinical Virology in Oral Medicine and Dentistry, London
1992, Cambrige University Press, pp 135-149.

20.- SHAFER, W.G., et al.

Tratado de Patología Bucal, México 1992, Interamericana, pp
370-374.

21.- SLOTS, George et al.

Contemporary Oral Microbiology & Immunology, USA 1992, Mosby
Year book, PP 204-208.

22.- WILLET, Norman et al.

Essential Dental Microbiology, USA 1991, Appleton and Lange,
pp 251-262.

ARTICULOS

1.- Determining therapeutic efficacy in recurrent Herpes Labialis by lesion size analysis. Rodu B, et al.
Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol. 1991 Aug 72(2):178 - 83.

2.- Primary herpetic gingivostomatitis: no longer a disease of childhood?. Katz J. et al. Community Dent Oral Epidemiol 1991 Oct 19 (5): 309.

3.- Prevention of ultraviolet light induced herpes labialis. (letter comment). Thornes RD. Lancet 1992 Jan 11; 339 (8785):
133.

4.- Oral Acyclovir to Suppress Frequently Recurrent Herpes Labialis. James F. Rooney, et al. Annals of Internal Medicine 1993 Feb 118 (4): 268 - 272.