

Actualización en Infecciones por el Virus Herpes Simplex

Heberto Reyes Romero,¹ Pedro Navarro Rojas,² Leonel Porta González, Kevin Palmero Klein, María A. de la Parte,³ Heberto Reyes Barrios.⁴

¹Universidad Central de Venezuela. Facultad de Medicina, Escuela Luis Razetti, Cátedra de Pediatría Médica B¹ y Medicina Tropical.² Escuela de Enfermería, Cátedra de Microbiología.³ Hospital José María Vargas, Servicio de Imagenología.⁴ Caracas

Correspondencia: leonelporta7@hotmail.com, kevinpalmero15@hotmail.com

Resumen

Las infecciones que ocasiona el virus *Herpes simplex* con sus variedades VHS1 y VHS2 repercuten en la salud de todos los grupos etáreos, desde recién nacidos hasta ancianos e inmunocomprometidos; en particular adultos sexualmente activos, en quienes la transmisión ocurre por la vía genital. El virus *Herpes simplex* 2 es una de las causas más frecuentes de úlceras genitales dolorosas. Estas infecciones tienen una amplia distribución en el planeta. Se considera que las infecciones por el VHS2 afectan a más de 500 millones de personas en el mundo y cada año, más de veintitrés millones la adquieren por primera vez.

Las células epiteliales infectadas son destruidas durante la replicación del virus, no así las células neurales que se convierten en reservorio. Las lesiones por VHS están asociadas con un infiltrado persistente en la mucosa de las células T, CD4+ y CD8+. La estomatitis por el VHS es generalmente citolítica y las infecciones de la piel y mucosas producen vesículas intraepidérmicas. En la infección primaria y en la recurrente puede presentarse conjuntivitis y queratoconjuntivitis. El virus generalmente se adquiere por contacto con saliva infectada, y en la mucosa genital por contacto sexual. En la meningoencefalitis herpética hay infiltración linfocítica de las meninges, agregados perivasculares de linfocitos, plasmocitos e histiocitos en la corteza y proliferación de las microglías. El tratamiento con antivirales incluye aciclovir, valaciclovir o famciclovir por vía sistémica y tópica.

PALABRAS CLAVE: Infección por virus herpes, Antivirales, Infección genital.

Abstract

UPDATE ABOUT HERPES SIMPLEX VIRUS INFECTION

Infections produced by Herpes virus VHS1 and VHS2 affect humans of all ages from newborn to elderly subjects, immunocompromised patients and sexually active adults, in whom the infection mostly occur through the genital organs. Herpes virus 2 infection frequently induces painful genital ulcers. H simplex infection is widespread around the world and it is considered that this disease affects more than 500 million people; and every year, 23 new million cases appear. Epithelial cells are destroyed during H virus replication; however, neural infected cells acts as viral reservoir. VHS mucosal lesions generally are infiltrated by T, CD4+ and CD8+ cells. VHS induced estomatitis is cytolytic and skin infections regularly present intraepidermal vesicles.

During primary or recurrent VHS infection, conjunctivitis and keratoconjunctivitis are frequently observed. H virus is commonly acquired through infected saliva and sexual relations.

In cases of herpetic meningoencephalitis, there is a meningeal lymphocytic infiltration, brain cortex perivascular lymphocyte, plasmacytes and histiocytes infiltration accompanied by microglia proliferation. Antiviral treatment includes systemic and topic administration of acyclovir, valacyclovir and famciclovir.

KEY WORDS: Herpes virus infection, Antiviral agents, Genital infection.

Introducción

El herpes simple es una infección de etiología viral que se caracteriza por una lesión primaria localizada, seguida por un período de latencia y tendencia a las recidivas que también son localizadas. Existen dos agentes causales de la infección: el virus *Herpes simplex* tipo 1 (VHS1) y el virus *Herpes simplex* tipo 2 (VHS2). El primero (VHS1), causa enfermedades de la boca, cara, piel, esófago

y cerebro; el segundo (VHS2), frecuentemente produce infecciones en genitales, recto, piel, manos y meninges. Ambos causan infecciones graves en neonatos.

La lesión primaria por el VHS1 puede ser discreta o asintomática y se presenta en la infancia. En 10% de los casos aproximadamente, las infecciones primarias se manifiestan como un cuadro de gravedad variable caracterizado por malestar general, fiebre,

que se acompaña de gingivo-estomatitis, queratoconjuntivitis o meningoencefalitis.¹

La reactivación de la infección latente puede ocasionar herpes labial, el cual se manifiesta por vesículas transparentes sobre una base eritematosa. Esta reactivación es desencadenada por numerosas causas o estímulos tanto del medio externo de tipo inespecífico; por ejemplo frío, luz ultravioleta, exposición al sol, comidas picantes; así como del medio interno, por ejemplo menstruación, fiebre y estrés emocional.

Estas recurrencias aparecen en presencia de anticuerpos circulantes, y su concentración no se eleva por esta reactivación.¹

El VHS1 es una causa común de meningoencefalitis. El paciente puede presentar fiebre, irritación meníngea, somnolencia, confusión, coma y signos neurales focalizados.

El VHS2 es un patógeno que se transmite preponderadamente por relaciones sexuales. Se considera que más de 500 millones de personas en el mundo entero están infectadas con este tipo de VHS y es causa de un estimado de 23 millones de nuevas infecciones cada año.² La seroprevalencia en EEUU es de 16% entre personas de 14 a 49 años de edad^{3,4} y es superior al 80% en algunas áreas subsaharianas de África.⁵

La seroprevalencia es dos veces superior en las mujeres, comparada con los hombres, y ésta aumenta con la edad.^{3,5}

Aunque el VHS2 es una de las principales causas de enfermedad úlcero genital en el mundo,^{6,7} muchas personas no están conscientes de su infección y pueden transmitir el virus en períodos de diseminación subclínica.

ETIOLOGÍA

El virus *Herpes simplex* pertenece a la familia de los Herpesviridae, subfamilia Alphaherpesviridae, con dos tipos 1 y 2 (VHS1-VHS2), que se distinguen inmunológicamente (en especial cuando se utilizan anticuerpos específicos o monoclonales) y difieren en cuanto a sus características de proliferación en cultivos celulares.¹

El virus del Herpes simplex tiende a establecer infecciones latentes que duran toda la vida.

Biología del virus

El virión del Herpes simplex presenta un núcleo central interno que contiene el genoma virósico, una molécula lineal de ADN de doble cordón con peso molecular de cien millones. Este núcleo está contenido dentro de una cápside icosaédrica de 100 nm de diámetro y se compone de 162 subunidades idénticas de proteínas, los capsómeros.

Esta formación (núcleo-cápside) está rodeada de una o dos capas de proteínas y finalmente por una envoltura poco adherente de lipoproteínas, derivada de la membrana nuclear de la célula huésped infectada. El virión completo tiene forma esférica y un diámetro de 150 a 200 nm. La envoltura del virus contiene glicoproteínas virósicas radialmente orientadas que median en la adherencia del virión a las células huéspedes susceptibles. Únicamente los viriones envueltos son infecciosos. Las glicoproteínas de la envoltura son antigénicas y dan origen a anticuerpos neutralizantes. La aparición de estas glicoproteínas virósicas en las membranas nucleares y citoplasmáticas al comienzo de la infección por el virus del Herpes simplex representan un mecanismo para el reconocimiento inmunológico del huésped y la lisis de las células infectadas. Además de los componentes estructurales del virión, éste posee ciertas enzimas esenciales para la replicación del virus que se sintetizan en las células infectadas por el virus Herpes simplex. Las mismas incluyen una ADN polimerasa y una desoxipirimidina quinasa.^{7,8}

EPIDEMIOLOGÍA

Los virus del Herpes simplex son ubicuos. Tienen una distribución mundial. Entre 50% a 90% de los adultos poseen anticuerpos circulantes contra el VHS1. La infección inicial por el VHS1 ocurre antes del quinto año de la vida y la infección con el VHS2 suele comenzar con la actividad sexual.

El hombre es su reservorio natural, aunque puede infectar a muchos animales de experimentación. El VHS1 se transmite por vía no venérea, por contacto con la saliva infectada. El VHS2 se transmite por vía venérea o por infección genital de una madre a un recién nacido. El período de incubación es de 2

a 12 días. El período de transmisibilidad es de 2 a 7 semanas; el VHS puede aislarse hasta 7 semanas después de la lesión inicial (estomatitis, lesiones genitales). Posteriormente el sujeto puede excretar el VHS de manera intermitente por las mucosas durante toda la vida. La susceptibilidad es general.

La encefalitis, una de las presentaciones graves de las infecciones por el VHS, es reconocida en todo el mundo.⁹

PATOGENIA

El VHS infecta las células epiteliales de las superficies de la piel y mucosas durante la infección primaria, pero contrario a otros virus, no desaparece, invade las terminaciones nerviosas locales y asciende a través de los axones o cilindroejes hasta llegar a los ganglios neuronales regionales y se establece allí en estado de latencia.¹⁰ Las células epiteliales son destruidas durante la replicación, no así las células neurales que se convierten en su reservorio (virus latente).

Durante la reactivación, el virus viaja desde las raíces neuronales a la piel y mucosas donde puede ser detectado. La reactivación viral es asintomática o asociada a pródromos (sensación de hormigueo y quemaduras), síntomas no específicos o las úlceras clásicas.

Se ha revelado que el VHS y el huésped están en constante conflicto entre la reactivación y su rápido "aclaramiento".¹¹

La replicación y la difusión de célula a célula en el epitelio producen una vesícula intradérmica que no se diferencia de la ocasionada por la infección primaria. Los mecanismos humorales y celulares (células T, CD4+ y CD8+) limitan esta replicación.¹²

Las lesiones del VHS están asociadas con un infiltrado persistente en la mucosa por células T, CD4+ y CD8+. ^{13,14}

En el ciclo de la replicación del VHS, el virus ADN es regulado por múltiples procesos. Después de la infección, un pequeño número de genes son transcritos. Ellos codifican proteínas que regulan su propia síntesis y son responsables de la síntesis de sus propios genes del genoma. En este proceso intervienen enzimas tales como la ADN polimerasa y la timidina quinasa. Después de la replicación, la masa

de genes del VHS son expresados y codifican proteínas que son incorporadas dentro o adicionadas al ensamblaje del virión: proteínas reguladoras, enzimas virales y proteínas estructurales.¹⁵

PATOLOGÍA

La estomatitis por el VHS es generalmente citolítica y la patología resultante es consecuencia de la necrosis de las células infectadas junto con la inflamación local. Las lesiones causadas en la mucosa por el VHS1 y VHS2 son parecidas. La citopatología característica consiste en degeneración "en balón" de las células individuales infectadas, la producción de cuerpos de inclusión intranucleares con drg tipo A y la formación de células gigantes multinucleadas.

Las células individuales infectadas se agrandan y presentan un citoplasma pálido y vacuolizado. Los núcleos muestran marginación de la cromatina y contienen cuerpos de inclusión que son inicialmente homogéneos, ligeramente basófilos y a menudo llenan el núcleo. Las células gigantes multinucleadas se forman principalmente por fusión celular: un proceso asociado a la aparición de glicoproteínas específicas por el VHS en las membranas de células infectadas. Las infecciones por VHS de la piel y mucosas producen vesículas intraepidérmicas.

El virus generalmente es adquirido por contacto con saliva infectada, se replica localmente en las células del estrato espinoso. En la etapa inicial son papulosas, y se convierten rápidamente en vesículas intraepidérmicas. Se produce un líquido edematoso que levanta el estrato córneo formando una vesícula clara. Cuando ésta se encuentra en la piel, el líquido se absorbe dejando una costra adherente. Las lesiones curan sin dejar cicatrices. Las lesiones de la mucosa se desarrollan en la misma forma, pero cuando el techo de la vesícula se rompe queda una úlcera superficial.¹⁶

Infección genital

El virus es introducido en la mucosa genital por contacto sexual. Se replica en las células del estrato espinoso, produciendo efectos citopáticos que incluyen hinchazón celular (degeneración en balón), pérdida de puentes intercelulares, desarrollo de cuerpos de inclusión intranucleares y cambios en las membranas que producen fusión de células, con formación

de células gigantes multinucleadas. Las células infectadas son separadas por un edema intercelular que junto con la inflamación y la dilatación capilar en la lámina subyacente producen una pápula eritematosa. La infección y degeneración de células y el flujo continuo de líquido edematoso elevan el estrato córneo formando una vesícula intraepidérmica clara que contiene fibrina, células epiteliales degeneradas, células gigantes multinucleadas y grandes cantidades de virus infecciosos. Las vesículas adyacentes se unen formando pequeñas ampollas. Estas se rompen liberando virus infecciosos y dejan úlceras superficiales muy sensibles cubiertas de un exudado. Durante las infecciones primarias el virus se alberga en los ganglios linfáticos regionales.¹⁶

En la meningoencefalitis herpética se aprecia una gran infiltración linfocítica de las meninges, agregados perivasculares de linfocitos, plasmocitos e histiocitos en la corteza cerebral y sustancia subyacente, proliferación de microglia con formación de células gliales.

En las encefalitis las lesiones no son uniformes, son asimétricas y se presentan cuerpos de inclusión. El examen del cerebro refleja intensa necrosis hemorrágica.

El examen con el microscopio electrónico revela nucleocápsides virósicas dentro de los núcleos de las neuronas y glías infectadas. Viriones envueltos completos pueden verse en los espacios intercelulares y ocasionalmente en el citoplasma.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Entre las presentaciones clínicas ocasionadas por el VHS debemos mencionar las infecciones del recién nacido, la gingivoestomatitis herpética, el eczema herpético, herpes genital, queratoconjuntivitis y meningoencefalitis.

Infecciones del recién nacido: la mayoría de las infecciones neonatales por herpes son ocasionadas por VHS2 adquirido al pasar el niño por el canal del parto infectado o por el ascenso del virus a la cavidad uterina. La infección puede ser diseminada y afectar a muchos órganos como el hígado, pulmón y cerebro; o localizarse en ojos, piel y boca. La mortalidad es muy alta. Como consecuencia de la in-

fección se presenta coreoretinitis, ceguera, sordera, microcefalia y espasticidad.¹⁷

Gingivoestomatitis herpética: esta infección primaria es la causa más frecuente de estomatitis en niños de 1 a 3 años de edad. Los síntomas aparecen bruscamente con fiebre, molestias bucales, salivación y halitosis. La lesión es una vesícula que al romperse deja una úlcera cubierta de secreción amarillenta. Las amígdalas pueden estar afectadas.¹⁸

Eczema herpético: en esta entidad, las vesículas se desarrollan sobre una piel eczematosa. Al comienzo son aisladas, más tarde tienden a reunirse afectando las zonas adyacentes de la piel normal. Puede observarse una denudación extensa de la epidermis. Finalmente, se forman escaras y se produce la reepitelización. La reacción sistémica es variable.

Herpes genital: suele deberse al VHS2, afecta a los adultos y se transmite por contacto sexual; se presentan infecciones primarias y recurrentes con síntomas o sin ellos. En las mujeres, los sitios principales de afección primaria son el cuello uterino y la vulva; la enfermedad recurrente afecta la vulva, la piel perineal, las piernas y los glúteos. En los hombres las lesiones aparecen en el glande y el prepucio.

Queratoconjuntivitis: En la infección primaria, como en la recurrente pueden presentarse la conjuntivitis y la queratoconjuntivitis. La conjuntiva se muestra edematosa y congestionada con secreciones purulentas. En la infección primaria, los ganglios regionales se encuentran aumentados de tamaño y dolorosos. En los recién nacidos se han descrito casos de cataratas y uveitis. Las lesiones craneales pueden ser superficiales o profundas.

Meningoencefalitis: se ve en todo grupo de edades. El VHS2 es el causante de la enfermedad en los neonatos y el VHS1 en los sujetos de más edad. La encefalitis posee una alta tasa de letalidad y en los sobrevivientes produce secuelas graves.^{19,20}

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se fundamenta en los siguientes aspectos: a) manifestaciones clínicas típicas; b) aislamiento del virus; c) desarrollo de anticuerpos neutralizantes del virus; d) observación de células

características o cambios histológicos en frotis o material de biopsia.

El diagnóstico presuntivo se basa en cambios citológicos característicos como células gigantes multinucleadas con inclusiones intranucleares en el material tisular obtenido por raspado o biopsia, y la confirmación se logra con los siguientes hallazgos:

- Estudios de anticuerpos fluorescentes directos.
- Aislamiento del virus a partir de las lesiones orales y genitales o biopsia del encéfalo.
- Identificación del virus en la lesión o líquido cefalorraquídeo por reacción en cadena de la polimerasa.
- Una elevación al cuádruple del título de anticuerpos en sueros pareados por diversas pruebas serológicas que confirman el diagnóstico de infección primaria.
- La presencia de IgM específica para el herpes señala infección.

Existen pruebas serológicas que permiten diferenciar los anticuerpos del tipo I del tipo II.¹

TRATAMIENTO

El tratamiento se efectúa con agentes antivirales específicos:

Infección del aparato genital (primer episodio)

- Aciclovir, niños: 40 mg/kg/día, VO, fraccionado en 3 o 4 dosis por 5 a 10 días. Adultos: 400 mg, cada 8 horas, VO, por 5 a 10 días.

- Valaciclovir: 1 gramo, 2 veces al día, VO, por 7 a 10 días.

En herpes genital inicial grave: administrar 5 mg/kg, cada 8 horas, VI, de 5 a 7 días. Reducir la dosis cuando la depuración de creatinina sea menor de 50 mL/min.

- Famciclovir: 250 mg cada 8 horas, VO, por 5 a 10 días.¹⁵

Infección genital (recurrente)

- Aciclovir, adultos: 500 mg cada 12 horas, VO, por 2 días.
- Valaciclovir: 500 mg cada 12 horas, VO, por 3 días.
- Famciclovir: 125 mg cada 12 horas, VO, por 5 días.²¹

Infecciones mucocutáneas

- Aciclovir, niños: 5 mg/kg, cada 8 horas, VI, por 7 a 14 días. Adultos: 5 mg/kg, cada 8 horas, VI, por 7 a 14 días (OPS).

Encefalitis

- Aciclovir, niños: 1500 mg/m²/día, cada 8 horas, VI, por 14 a 21 días.

En menores de 2 años: 45 mg/kg, cada 8 horas, VI, por 14 días. Adultos: 10 mg/kg, cada 8 horas, VI, por 14 a 21 días. Neonatal: 20 mg/kg, cada 8 horas, VI, por 14 a 21 días.²¹

- Casos de resistencia al aciclovir: foscarnet, niños y adultos: 120mg/kg/día, cada 8 horas, VI, por 14 a 21 días.

Queratoconjuntivitis

- Trifluridina, niños y adultos: solución oftálmica al 1%, 1 gota en cada ojo, cada 12 horas, hasta 9 gotas/día por 10 días. La duración del tratamiento depende de la respuesta al mismo.

- Alternativa: Vidarabina en solución oftálmica. Nunca deben utilizarse esteroides (OMS).

En pacientes inmunocomprometidos con lesiones mucocutáneas se administra el aciclovir por vía intravenosa 250 mg/m², cada 8 horas, por 7 días o aciclovir vía oral 800 mg, 5 veces al día y valaciclovir 1000 mg, 2 veces al día.

El desarrollo de agentes capaces de inhibir la replicación del virus Herpes simplex (VHS) en cultivos de tejidos ha permitido el tratamiento específico y eficaz de infecciones por VHS. Muchos de estos agentes antivirales son nucleósidos que interfieren en la síntesis del ADN del VHS. Lamentablemente, también pueden entorpecer en la síntesis del ADN de la célula huésped, lo que los hace tóxicos cuando se administran sistémicamente. Sin embargo, en los últimos tiempos se dispone de una droga, la acicloguanosina o aciclovir, que ha demostrado ser selectiva. Es fosforilada por la desoxipirimidinaquinasa específica para el VHS, pero no por la enzima comparable de la célula del huésped no infectada. Así es captada y convertida a su forma activa por células infectadas por el VHS, pero no por células no infectadas. Además, el trifosfato de acicloguanosina,

la forma intracelular activa de la droga, es de diez a treinta veces más activa para inhibir la ADN polimerasa específica para el VHS que la ADN polimerasa celular.¹⁶

El uso clínico de aciclovir está limitado a las infecciones por herpes virus. La droga es efectiva contra el VHS1, tiene la mitad de la eficacia contra el VHS2, un décimo de la potencia contra el virus de la varicela-zóster y el virus Epstein-Barr y es menos activo contra el citomegalovirus y el herpes virus humano. Las células de mamíferos no infectadas, generalmente no son afectadas por las concentraciones terapéuticas del aciclovir.¹⁵

La biodisponibilidad del aciclovir administrado por vía oral es de 10 a 30%.

El valaciclovir es convertido completamente en aciclovir después de su administración oral. Esta conversión refleja primero el paso del medicamento por el intestino y luego el metabolismo hepático por hidrólisis enzimática. La biodisponibilidad del aciclovir aumenta en 70% siguiendo a la administración del valaciclovir. El pico de concentración del aciclovir se alcanza a las dos horas después de la administración de la droga. El pico de concentración en el plasma del valaciclovir representa el 4% de los niveles del aciclovir. Menos del 1% de la dosis administrada de valaciclovir se elimina por la orina, la mayor parte se elimina como aciclovir.

El aciclovir se distribuye ampliamente en los fluidos del cuerpo incluyendo el fluido vesicular, humor acuoso y líquido cefalorraquídeo. En comparación con los niveles del plasma y saliva, las concentraciones en los sitios arriba señalados son bajas. En las secreciones vaginales las concentraciones del medicamento son variables. El aciclovir se identifica en leche materna, líquido amniótico y placenta. Los niveles en el plasma del recién nacido son similares a los obtenidos en el plasma de la madre. La absorción percutánea del aciclovir después de la aplicación tópica es baja.

La vida media del aciclovir es de 2,5 horas en adultos con función renal normal; 4 horas en neonatos y 20 horas en pacientes anúricos. La excreción renal del aciclovir no metabolizado por filtración glomerular y secreción tubular es la principal ruta de eliminación del medicamento.¹⁵

El aciclovir generalmente es bien tolerado. El aciclovir tópico puede ocasionar irritación en las mucosas y quemaduras transitorias cuando es aplicado en las lesiones genitales. El medicamento oral está asociado (no muy frecuentemente) con náuseas, diarrea, erupción, dolor de cabeza, insuficiencia renal y neurotoxicidad. El valaciclovir también puede causar dolor de cabeza, náuseas, neurotoxicidad y síntomas del sistema nervioso central.

Altas dosis de valaciclovir han sido asociadas con estados de confusión, alucinaciones y trombocitopenia, algunas veces fatal en pacientes inmunocomprometidos. El aciclovir ha sido asociado con neutropenia en neonatos.

El aciclovir por vía intravenosa puede ocasionar insuficiencia renal y síntomas del sistema nervioso central, y disminuir el "clearance" renal de otras drogas que son eliminadas por la secreción renal activa. El famciclovir es una prodroga del penciclovir; su espectro de actividad es semejante al del aciclovir contra el VHS e inhibe la síntesis del ADN viral; el famciclovir es bien absorbido por vía oral y se convierte rápidamente en penciclovir, la biodisponibilidad de éste es de más o menos 70% después de la administración oral de famciclovir. La eliminación de este medicamento es de más del 90% sin cambios por la orina. El famciclovir está asociado con dolores de cabeza, náuseas, diarrea, urticaria, alucinaciones, rash y estados de confusión. El penciclovir tópico raramente se ha asociado con efectos secundarios y es mutágeno. El famciclovir oral y el penciclovir tópico e intravenoso han sido aprobados en muchos países para el tratamiento de las infecciones por el VHS y VHZ.

El famciclovir oral a 250 mg, 3 veces al día, por 7 a 10 días, es tan efectivo como el aciclovir en el tratamiento de los episodios iniciales del herpes genital. En pacientes con infecciones genitales recurrentes por VHS se debe mantener el tratamiento por un año. El penciclovir intravenoso, 5 mg/kg, cada 8 horas, por 7 días, es comparable al aciclovir intravenoso en el tratamiento de las lesiones mucocutáneas por VHS en pacientes inmunocomprometidos. En personas inmunocompetentes con lesiones oro-labiales recurrentes por VHS se recomienda el penciclovir en crema, cada 2 horas, por 4 días.

El foscarnet (trisodium de phosphonoformate) es un pirofosfato inorgánico que inhibe los herpes virus

y el VIH. El medicamento inhibe la síntesis del ácido nucleico viral reaccionando doblemente contra la ADNpolimerasa. El foscarnet tiene un efecto inhibitorio mucho mayor (cien veces) en la ADNpolimerasa del VHS que contra la ADN polimerasa de la célula. El 80% de la droga es excretada sin cambios por la orina. Los efectos adversos incluyen neurotoxicidad e hipocalcemia. Hay aumento en el suero de la creatinina en la mitad de los pacientes pero usualmente es reversible cuando se interrumpe la administración del medicamento. También se puede observar hipomagnesia e hipocalcemia. Se emplea en infecciones por el VHS resistentes al aciclovir.

PREVENCIÓN

Se recomienda la educación en materia de salud e higiene personal. Evitar la contaminación de la piel de los enfermos eczematosos. Cuando se presenten infecciones genitales primarias por herpes al final del embarazo se aconseja practicar cesárea antes de que se rompan las membranas, por el riesgo de infección letal del recién nacido. Aislamiento de contacto en el caso de lesiones neonatales y diseminadas o lesiones primarias graves. Desinfección concurrente de objetos contaminados por pacientes infectados por el virus. Investigación de los contactos y fuente de infección. Tratamiento específico: las manifestaciones agudas de la queratitis herpética y de las úlceras dendríticas incipientes pueden tratarse con trifluridina en pomada o solución oftálmica. El aciclovir es útil para tratar la encefalitis por el VHS y el herpes genital primario y recurrente. El valaciclovir y el famciclovir son dos antivirales de eficacia comprobada en la infecciones por el VHS.¹

Johnston C Koelle y Wald refieren que el VHS2 es uno de los agentes más prevalentes en la transmisión de infecciones genitales en el mundo. En adición, ocasiona úlceras genitales recurrentes, causa infecciones en neonatos y favorece el riesgo de contraer infecciones por el VIH. Aunque muchas vacunas se han experimentado en modelos animales, pocas han superado el ensayo clínico y las que han sido probadas en humanos no fueron consistentemente efectivas. Es así que se mantiene el esfuerzo para el desarrollo de una vacuna eficaz para el tratamiento profiláctico de las infecciones por el VSH2.²

Comentarios. Vo y col refieren que actualmente el

tratamiento para infecciones por el VHS son los análogos nucleósidos tales como el aciclovir, valaciclovir y famciclovir. A pesar de la seguridad y eficacia el uso clínico y extenso de esas drogas lo ha llevado a tres cepas resistentes, especialmente en pacientes inmunocomprometidos. Para observar este problema ha surgido como alternativa el empleo de productos naturales. Recientemente, un acuerdo interesante ha sido expresado a considerar el uso de productos marinos a base de algas, moluscos, cangrejos, como alternativa en el tratamiento de la infección por VHS.²² La familia herpesviridae que afecta al humano consiste de ocho miembros: citomegalovirus, virus Epstein-Barr, Herpes simplex 1 y 2, virus varicela zóster y herpes virus humano 6,7 y 8 (VHH).

Ellos desarrollan períodos de latencia en el huésped que duran toda la vida. Se presentan reactivaciones durante fases de relativa inmunosupresión. Estos virus, además de ocasionar lesiones directas en los tejidos y enfermedades clínicas, exhiben efectos indirectos graves incluyendo inmunomodulación, angiogénesis y tumorigénesis. El citomegalovirus y VHH6 y 7 son reconocidos como las principales causas de morbilidad y mortalidad en receptores de trasplante pulmonar. El Epstein Barr y el VHH8 son potencialmente oncogénicos. El VHS1 y 2 y varicela zóster son neurotrópicos, causando vesículas periorales, úlceraciones genitales y encefalitis.²³

El herpes simple es una causa importante de infección neonatal, que puede ocasionar la muerte o discapacidad a largo plazo. La transmisión frecuentemente ocurre durante el parto. La infección puede localizarse y diseminarse en el sistema nervioso central o comprometer piel, ojos y boca. Las tasas de mortalidad se han reducido con el empleo de altas dosis de agentes antivirales. El diagnóstico de infección neonatal se basa en el aislamiento del virus de las vesícula ulceradas o por escarificación de las lesiones mucocutáneas. Recientemente la reacción en cadena de la polimerasa ha alcanzado un papel importante en la detección del virus en piel, mucosas y líquido cefalorraquídeo. La transmisión vertical puede disminuir con el tratamiento antiviral profiláctico.²⁴

Muchos humanos son infectados por VHS tipo 1 en etapas tempranas de la vida para luego permane-

cer latentes durante el resto de la vida. Las personas desarrollan manifestaciones clínicas discretas o no presentan síntomas. Algunas desarrollan queratitis destructivas. La latencia neuronal en los ganglios periféricos es estable cuando la transcripción del genoma viral es reprimida en el ganglio.²⁵

La encefalitis por herpes simplex es reconocida como una de las causas más frecuentes de infección en el encéfalo y una de las pocas con tratamiento eficaz.²⁶

Las infecciones por VHS son crónicas y coexisten con una inmunidad adquirida que generalmente previene graves daños en el huésped, pero que permite que el virus se disemine y mantenga la transmisión en la comunidad. Los VHS1 y VHS2 son representantes de la subfamilia alphaherpesviridae, que tienen tropismo por las células epiteliales y neuronales. En la actualidad se han obtenido grandes avances en la importancia fisiológica de las células T: CD4+ y CD8+, como respuesta a la infección por el VHS en el humano.²⁷

La queratitis recurrente por el VHS es una de las principales causas de ceguera en el mundo desarrollado. Se considera que las células T, CD4+ y CD8+ y sus citoquinas, el factor de necrosis tumoral (FNT) y la interleuquina 12 (IL12) juegan un papel importante en la patogénesis de la queratitis por episodios recurrentes. Más recientemente, la migración y maduración de células dendríticas dentro del estroma corneal en pacientes con queratitis recurrente ha sido reconocido como contribuyente a la enfermedad recurrente, sugiriendo el papel de ellas en el tipo de hipersensibilidad retardada en la inmunopatogénesis de la queratitis recurrente.²⁸

El VHS1 es un virus del grupo ADN que tiene habilidad para mantenerse latente y subsecuentemente reactivarse en distintos sitios durante la vida del paciente. En los sujetos inmucompetentes la resolución de los signos y síntomas ocurre espontáneamente en unos catorce días. En individuos inmunocomprometidos la evolución es más larga y mucho más debilitante.²⁹

El síndrome respiratorio agudo por estrés puede ser inducido por enfermedades virales, con dos tipos de virus: unos que causan las neumonías vira-

les; y la familia herpesviridae, que ocasionan neumonía viral nosocomial. Entre los primeros (virus respiratorios) que causan el síndrome respiratorio agudo por estrés (SRAS) se incluyen el H5N1 y el H (virus influenzae). Sin embargo, otros virus pueden ocasionar graves SRAS como es el caso de un coronavirus, responsable de un cuadro respiratorio grave en el año 2003.

Entre los herpesviridae el VHS y el citomegalovirus son dos virus que causan neumonía viral nosocomial y que pueden ser agentes causales del SRAS. El VHS es recuperado del tracto respiratorio y puede ser responsables de bronconeumonitis.³⁰

Referencias

1. OMS. Herpes simple. En el control de las enfermedades transmisibles en el hombre. Decimotava edición. DL Heymann Editor. Washington. 2005;352-356.
2. Looker K, Garnett G, Schmid G. An estimate of the global prevalence and incidence of herpes simplex virus type 2 infection. *Bull World Health Organ* 2008;86:805-812.
3. Xu F. Trends in the herpes simplex virus type 1 and type 2 seroprevalence in the United States. *JAMA* 2006;296:964-973.
4. MMWR. Morb Mortal Wkly Report 2010;59:456-459.
5. Paz-Bailey G, Ramaswamy M, Hawkes S, Garatti A. Herpes simplex virus type 2 epidemiology and management options in developing countries. *Sexual Transm Infect* 2007;83:16-210.
6. Martz K, Benedetti J, Ashley R, et al. Risk factors for the sexual transmission of genital herpes. *Ann Intern Med* 1992;116:197-202.
7. Wald A. Reactivation of genital herpes simplex virus type 2 infection in asymptomatic seropositive persons. *N Engl J Med* 2009;342:844-850.
8. Osman M. Herpes simple. En: *Enfermedades Infecciosas*. Braude. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires. 1984;55-78.
9. Mailles S, Dacheux L, Morand P. Epidemiology of viral encephalitis in 2011;41:453-464.
10. Cunningham A. The cycle of human herpes simplex virus infection: virus transport and immune control. *J Infect Dis* 2006;194:Suppl.11:S11-S14.
11. Mark K. Rapidly cleared episodes of herpes simplex virus reactivation in immunocompetent adults. *J Infect Dis* 2008;198:1145-1149.
12. Johnston C, Koelle D, Wald A. HSV-2 in pursuit of a vaccine (pathogenesis) 2011;121:4600-4609.
13. Zhu J. Virus specific CD8 T cells accumulate near sensory-nerve sensory endings in genital skin during subclinical HSV2 reactivation. *J Exp Med* 2007;204:959-603.
14. Posavad C. Detailed characterization of T cell responses to herpes simplex virus-2 immune seronegative persons *J Immunol*

2010;184:3250-3259.

15. Bruton L, Parker K, Blumenthal D, Buxton L. Antiherpervirus. Agents In: Manual of Pharmacology and Therapeutics. Goodman and Gilmans. Philadelphia. 2008;812-818.

16. Osman M. Infecciones por Herpes Simplex. Braude. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires. 1984;573-594.

17. Whittler R, Nahmias A, Visintene M, et al. The natural history of herpes simplex virus infection of mother and new born Pediatrics. 1990;66:489-492.

18. Nahmias A, Roizman B. Infection with herpes simplex viruses1 and 2. New England J Med 1993;289:719-723.

19. Hevron J. Herpes simplex virus type 2 meningitis. Obstet Gynecol 1997;49:622-625.

20. Johnson K, Rosenthal M, Lerner P. Herpes simplex encephalitis. The course in five virologically proven cases. Arch Neurol 1997;27:103-107.

21. OPS. Tratamiento de las infecciones virales. En: Tratamiento de las Enfermedades Infecciosas. Quinta Edición 2012;247-252.

22. Vo T, Ngo D, Ta Q, Kim S. Marine organisms a therapeutic source against herpes simplex virus infection. Eur Pham Sci 2011;18:44:11-20.

23. Zamora R. DNA viruses (CMV, EBV and the herpesviruses). Semiol Respir Crit Care Med 2011;32:454-470.

24. Berardi A, Lugli L, Rossi C, et al. Neonatal herpes simplex virus. J Matern Fetal Neonatal Med 2011;24:Suppl 1:88-90.

25. Dujaili A, Clerkin P, Clement C, et al. Ocular herpes simplex virus: how are latency reactivation, recurrent disesse and therapy interrelated? Future Microbial 2011;6:877-907.

26. Stahl J, Mailles A, Dachen XL, Morand P. Epidemiology of viral encephalitis in 2011. Med Mal Infect 2011;41:453-464.

27. Laing K, Song L, Sidney J, et al. Immunology in the Clinic Review Series; focus on host responses: T cell responses to herpes simplex viruses. Clin Exp Immunologic 2012;167:47-58.

28. Hawthorne K, Dana R, Chodosh J. Delayed type hypersensitivity in the pathogenesis of recurrent herpes stromal keratitis. Semin Ophthalmol 2012;26:245-250.

29. Westley S, Seymour R, Staines K. Recurrent intra-oral herpes simplex 1 infection. Dent Update 2012;38:368-370.

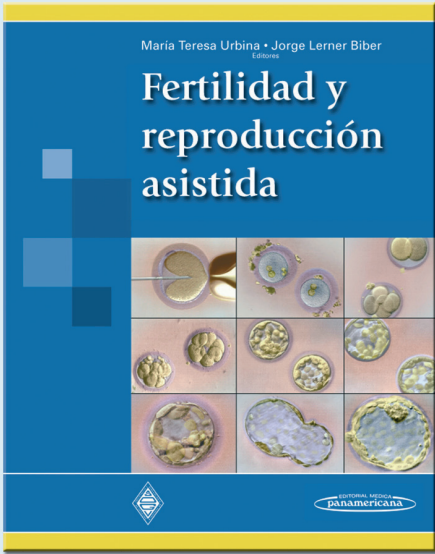
30. Luyt C, Combes A, Trouillet J, Nieszkowska, Chastre J. Virus-induced acute respiratory distress syndrome epidemiology, management and outcome. Presse Med 2012;40:561-568.


EDITORIAL MEDICA
panamericana

La Salud, nuestro proyecto editorial

Fertilidad y reproducción asistida

María Teresa Urbina - Jorge Lerner Biber
Editores





**Avalado por la
Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela**

Edificio Polar, Torre Oeste, Piso 6, Ofic. 6-C, Plaza Venezuela,
Municipio Libertador, Apartado 52.096
Teléfonos: (0212) 7931666/6906/2857/5985 Fax (0212) 7935885.
www.medicapanamericana.com
Telf.: 451.08.95

RIF: J-00120855-6

Copyright of Informe Medico is the property of Informe Medico de Venezuela, C.A. and its content may not be copied or emailed to multiple sites or posted to a listserv without the copyright holder's express written permission. However, users may print, download, or email articles for individual use.