

11212

42



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION



CIUDAD DE MEXICO

INSTITUTO DE SERVICIOS DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA
CENTRO DERMATOLOGICO "DR. LADISLAO DE LA PASCUA"

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN
DERMATOLOGIA

HERPES SIMPLE RECIDIVANTE, EVALUACION DE
LA EFECTIVIDAD TERAPEUTICA DE LA VACUNA
SABIN VS PLACEBO

PRESENTADO POR: DRA. VIRGINIA BERENICE VILLA CASTRO PARA
OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA

DIRECTORA: DRA. OBDULIA RODRIGUEZ RODRIGUEZ

ASESORES: DRA. LOURDES ALONZO-ROMERO PAREYON
DRA. MA. DEL CARMEN PADILLA DESGARENNES

MEXICO D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2002



Universidad Nacional
Autónoma de México

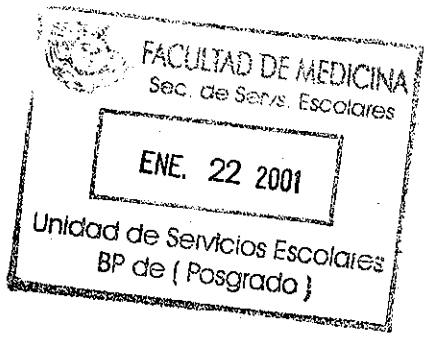


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



Vo. Bo.

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, looping 'O' followed by 'bdulia Rodríguez R.' written in a cursive style.

Dra. Obdulia Rodríguez R.
Profesora Titular del Curso de Especialización
en Dermatología

Vo. Bo.

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Cecilia García Barrios" in a cursive script.

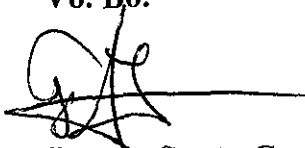
Dra. Cecilia García Barrios
Directora de Enseñanza e Investigación



DIRECCION DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACION
SECRETARIA DE
SALUD DEL DISTRITO FEDERAL

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Vo. Bo.

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized initial 'F' followed by a horizontal line extending to the right.

Dr. Fermín Jurado Santa Cruz
Jefe de Enseñanza y Profesor Adjunto

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS

Gracias DIOS MIO porque sin ti no hubiera llegado

A mi padre Delfino Villa que siempre me acompaña

A mi madre Susana Castro por el amor tan grande que me da

A mi esposo Guillermo Romero ¡TE AMO!

A mi hijo Guillermo Horacio por enseñarme a amar

A mis hermanos Hugo, Sergio y Brenda y mis sobrinos Osmar y Missael
a quienes siempre recuerdo

A la Dra. Obdulia Rodríguez por su ejemplo y enseñanzas

Al Dr. Fermín Jurado a quién admiro y respeto

A la Dra. Lourdes Alonzo que además de ser mi maestra es mi amiga

A la Dra. MariCarmen Padilla por su tiempo y paciencia

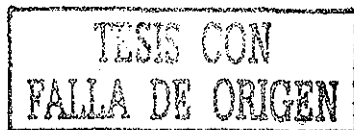
A Maru y a Pía por su amistad

A todo todos los Médicos de base, compañeros Residentes y personal del Centro

Dermatológico Pascua porque sin ellos no hubiera sido posible este trabajo

Y muy especialmente a todos mis pacientes

¡GRACIAS!



INDICE

Introducción 4

Historia 5

La familia herpesviridae 6

Configuración del herpes simple 8

Propiedades del virus

Neurovirulencia 11

Latencia 12

Ciclo de vida 12

Latencia 15

Latencia asociada a la transcripción 18

Recurrencia 19

Patología y patogénesis 22

Alteraciones estructurales de células infectadas 24

Respuesta inmune celular 24

Respuesta inmune humoral 25

Epidemiología 26

Infección primaria o primoinfección 31

Infección recurrente o recidivante 31

Herpes simple orofacial

Primoinfección 31

Recurrente 32

 Complicaciones del herpes orofacial

Eritema multiforme 39

Herpes simple genital

Primer episodio no primario 43

Primoinfección 43

Recurrente 45

 Complicaciones del herpes genital

Faringitis herpética 48

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

<i>Meningitis aséptica</i>	48
<i>Retención urinaria</i>	49
<i>Lesiones extragenitales</i>	49
<i>Sobreinfección</i>	49
Herpes simple en pacientes inmunocomprometidos	50
Herpes simple en el embarazo	52
Herpes neonatal	57
Otras localizaciones de herpes simple	
<i>Panadizo herpético</i>	60
<i>Herpes gladiatorum</i>	60
<i>Queraconjuntivitis herpética</i>	60
<i>Herpes simple lumbosacro recurrente</i>	61
<i>Herpes de la mano</i>	62
Eccema herpético o erupción variceliforme de Kaposi	62
Hormonas, vitaminas y su relación con el virus del herpes simple	63
Diagnóstico del herpes simple	63
Tratamiento del herpes simple	
<i>Aciclovir</i>	66
<i>Valaciclovir</i>	69
<i>Famciclovir</i>	70
<i>Penciclovir</i>	71
<i>Ganciclovir</i>	71
<i>Foscarnet</i>	72
<i>Idoxuridina</i>	73
<i>Trifluoridina</i>	74
<i>Vidarabina</i>	75
<i>Cidofovir</i>	75
<i>Interferón alfa</i>	76
<i>Interferón beta</i>	76
<i>Factor de transferencia</i>	76
<i>Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos</i>	77

Vacunas	77
Estimulación inmunológica inespecífica	79
Otros tratamientos	80
Aspectos psicosociales del herpes simple genital	82
Prevención	82
Vacuna Sabin	
Introducción	83
Peligros clínicos de las vacunas vivas	85
Historia de la vacuna Sabin	86
Contraindicaciones	89
Respuesta inmune a la vacuna	89
Tipos de vacunas	90
Desarrollo y preparación	90
Esquema de administración	92
Poliomielitis	92
Factores relacionados con mayor probabilidad de polio paralítica	95
Complicaciones de la vacuna Sabin	95
Protocolo de estudio	
<i>Sujetos material y métodos</i>	97
<i>Criterios de inclusión exclusión</i>	98
<i>Criterios de evaluación</i>	100
Resultados	101
Conclusion	119
Comentarios	119
Bibliografía	122

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

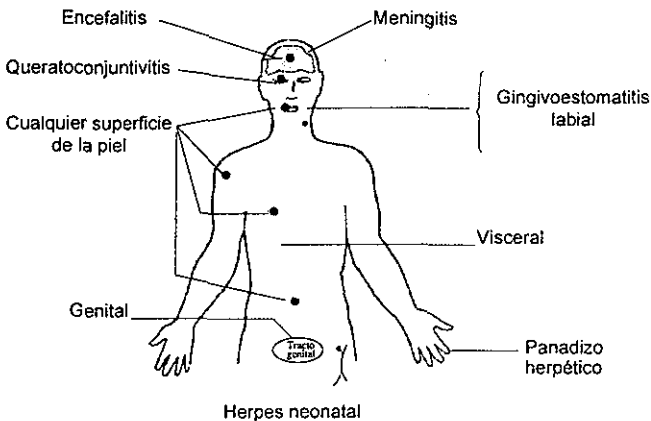
HERPES SIMPLE

INTRODUCCION

El virus del herpes simple ha afectado a la humanidad por milenios pero solamente en las dos décadas pasadas se le ha dado auge al tratamiento y se le ha investigado a nivel molecular. En estas décadas también se le ha visto emerger clínicamente con mas intensidad, sobre todo al herpes genital, gracias al VIH; estos dos fenómenos han dado el cambio en el significado de la investigación de la infección por el virus del herpes simple.

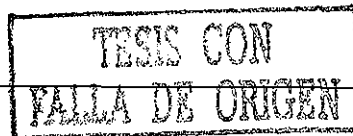
Los virus del herpes simple (VHS-1, VHS-2), (Herpesvirus hominis) producen diversas infecciones que afectan a las superficies mucocutáneas, al sistema nervioso central y ocasionalmente, a algunas vísceras.¹

La infección primaria es mucho más severa y tiene una historia natural diferente que la forma recurrente. Seguido a la infección primaria el virus permanece latente y los episodios recurrentes son causados por la reactivación del virus que viaja desde la fibra nerviosa hasta la piel².



Fuente: Microbiología médica de Jawetz 15ª edición

Fig 1. Sitios de infección del herpes simple



HISTORIA

La palabra herpes deriva de la raíz griega *herpein* que significa crónico, latente, recurrente. Los primeros documentos se han encontrado en la antigua Grecia en escritos de Hipócrates donde se menciona la palabra "herpes" seguida de: "sensación de hormigueo que se visualizaba en la piel".

En Roma Herodoto asociaba úlceras orales y vesículas en labios con fiebre y le acuñaban el término de "herpes febrilis". Muchas de estas observaciones originales fueron predichas por Galeno, quien pensaba que el "herpes excretins" eran la emanación de humores diabólicos.

El herpes genital era una entidad reconocida en 1700.

Shakespeare incluye en *Romeo y Julieta*: "Oh! Los bellos labios que sueñan con besos se ven atacados a menudo, por la ira de Mab en forma de vesículas, ya que su aliento se encuentra corrompido por confites".

En el siglo XVIII Austruc, médico del Rey de Francia discernía una asociación entre las lesiones herpéticas orales y las genitales y fue un siglo más tarde en que se comprobó tal aseveración. Sin embargo no fue hasta 1893 que Vidal específicamente reconoció la infección de un individuo a otro.

Fue Lowenstein en 1919 quién describió la naturaleza infecciosa de la patología.

La respuesta inmune del huésped del VHS fue descrita inicialmente en los 30's. Los primeros estudios fueron desarrollados por Andrews y Carmichael que describieron la presencia de anticuerpos séricos en adultos infectados previamente. Subsecuentemente, algunos de estos pacientes desarrollaron herpes labial recurrente menos severos que en la primera ocasión. A finales de los 30's se encontró que infantes que presentaban estomatitis expectoraban un virus que se

pensaba era VHS y desarrollaban anticuerpos durante el período convaleciente, más tarde algunos de estos niños desarrollaban herpes labial recurrente.

La literatura médica de 1940 a 1950 está repleta de artículos que describen entidades específicas como infecciones primarias y recurrentes tales como gingivostomatitis, herpes labial, herpes genital, eccema herpético, queratoconjuntivitis, infección neonatal por VHS, infecciones en pacientes inmunocomprometidos, encefalitis³.

Fue en 1950, cuando Burnet y Buddingh demostraron que el virus del herpes simple (después de la infección primaria) queda latente en el organismo, con probabilidad de reactivarse en cualquier momento.

En 1968, Nahmias y Dowdle demostraron las diferencias biológicas y antigénicas de los VHS tipos 1 y 2, estos investigadores mostraron que el VHS tipo 1 era más frecuente en las infecciones no genitales, es decir por arriba de la cintura y que el VHS tipo 2 era más frecuente en las infecciones genitales, es decir por debajo de la cintura. Esta observación fue el pivote para múltiples investigaciones clínicas, serológicas, inmunológicas y epidemiológicas^{4, 5}. Ahora se sabe que esto no es totalmente cierto debido a la forma cambiante en la actitud sexual de algunos individuos, así, el virus tipo 1 se puede encontrar por debajo de la cintura y el tipo 2 por arriba de ella.

LA FAMILIA HERPESVIRIDAE

La familia herpesviridae está compuesta por 3 subfamilias:

1. **Alfaherpesvirus:** en esta se encuentran los herpesvirus humano 1 (virus tipo 1 del herpes simple), 2 (virus tipo 2 del herpes simple) y 3 (virus de varicela y herpes zoster)
2. **Betaherpesvirus:** herpesvirus humano 5 (citomegalovirus)
3. **Gammaherpesvirus:** herpesvirus humano 4 (virus de Epstein-Barr), 6, 7 y 8 estos últimos son difíciles de clasificar pero sus genomas semejan a los del citomegalovirus⁶.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

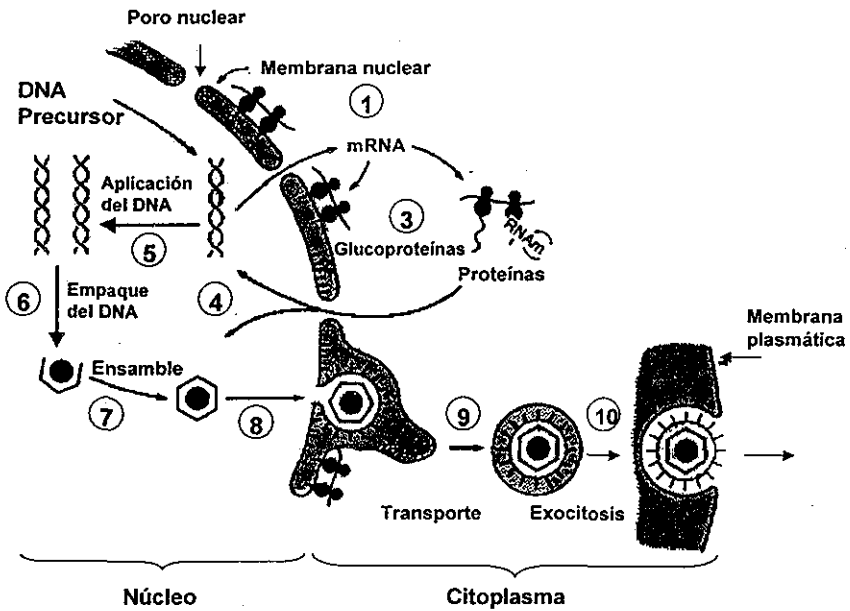
La replicación de todos los herpesvirus ocurre de manera similar, el virus entra a la célula por fusión de la membrana celular, después de su fijación a receptores celulares específicos mediante una glicoproteína de su cubierta. Varios de los herpesvirus se fijan a los glicosaminoglicanos de la superficie celular, principalmente al heparán sulfato. La cápside es transportada a través del citoplasma a un poro nuclear, ocurre desnudamiento y el DNA se une al núcleo. Este DNA viral al liberarse de la cápside forma de inmediato un círculo.^{3, 6}

Se traducen los genes "intermedios-tempranos", lo que origina la producción de proteínas alfa. Estas proteínas permiten la expresión del conjunto de genes tempranos, que son traducidos a proteínas beta. La replicación del DNA viral comienza y se producen copias "tardías" que dan origen a proteínas gamma.⁶

En la célula infectada por el virus se sintetizan mas de 50 proteínas diferentes. Muchas de las proteínas alfa y beta son enzimas o proteínas fijadoras del DNA y la mayor parte de las proteínas gamma son componentes estructurales.

El DNA viral se transcribe a través de ciclos replicativos por la RNA polimerasa II celular, pero con participación de factores virales. El DNA viral se sintetiza por un mecanismo de círculo giratorio. El DNA viral recién sintetizado es empacado en el núcleo de la célula infectada en nucleocápsides vacías preformadas ^{6, 7}.

La maduración ocurre por gemación de las nucleocápsides a través de la membrana nuclear interior modificada. Mas tarde, las partículas del virus con cubierta salen de la célula a través de estructuras tubulares que comunican con el exterior de la misma, o de vacuolas que en la superficie celular arrojan su contenido⁷.



Fuente: Microbiología médica de Jawetz 15ª edición

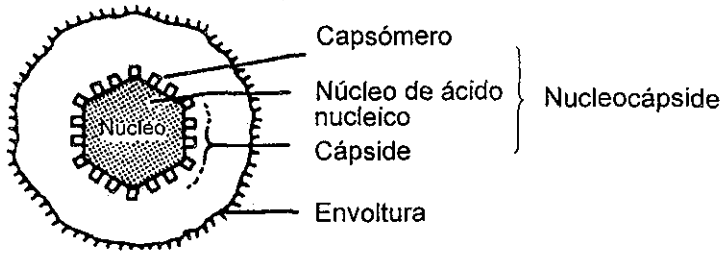
Fig. 2. Replicación viral

CONFIGURACIÓN DEL HERPES SIMPLE

El virus del herpes simple se encuentra formado por 4 estructuras:

1. núcleo
2. cápside
3. tegumento
4. envoltura

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Fuente: Microbiología médica de Jawetz 15ª edición

Fig 3. Configuración del VHS

El genoma del VHS es de aproximadamente 150Kbp con un contenido de guanosa-citosina del 68% para VHS-1 y del 69% para VHS-2.

El núcleo consiste en DNA lineal doblemente trenzado, ambas hebras contienen proteínas que codifican genes. El DNA puede subdividirse en segmentos cortos y largos ligados en forma covalente y al final de cada segmento son regiones repetidas en forma inversa, en estas regiones se encuentran presentes 2 copias de algunos genes, este motivo de porqué son necesarias 2 copias resulta desconocido.³

Los virus mutantes son deficientes en una repetición y replicación competentes.

Hasta ahora se han encontrado por lo menos 70 polipéptidos diferentes codificados por el genoma.^{6,7}

El núcleo del DNA está protegido por la cápside, una proteína icosaédrica (20 lados) compuesta de 162 unidades estructurales conocidas como capsómeros. Cada capsómero está formado de muchos polipéptidos.

En un virión intacto, un lípido envuelve rodeando la cápside, y entre la cápside y la envoltura se sitúa el tegumento, a este respecto cabe señalar que desde un punto de vista estricto tegumento implica un "conjunto de células que forman parte de un ser vivo" sin embargo los virólogos han adoptado este término para denominar una "estructura proteica amorfa" que forma parte de virus.

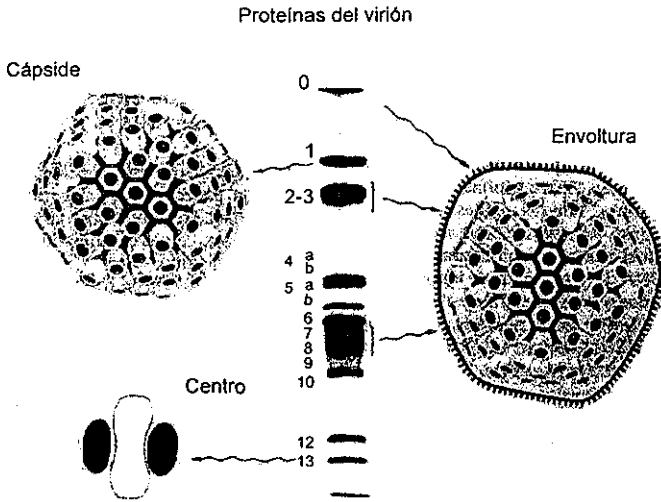
Incrustadas dentro del tegumento están 2 importantes proteínas: el factor alfa-transductor (alfa-TIF), también conocido como VP16 y como Vmw65; y una proteína que desconecta al virión del huésped. La alfa-TIF enciende o activa la cascada de la replicación y la proteína que desconecta al virión del huésped inactiva la síntesis macromolecular de la célula huésped.

Existen aproximadamente 1000 moléculas de alfa-TIF en el tegumento.

La envoltura lipídica deriva de la membrana nuclear del huésped como una nucleocápside formada nuevamente pero a partir del núcleo.

En la superficie de la envoltura se encuentran 11 glicoproteínas, de las cuales algunas protruyen como espículas. Estas glicoproteínas son el blanco más importante de la respuesta inmune celular y humoral, y ellas median el ataque, la fusión, la envoltura y la salida⁷. Estas glicoproteínas son: gB(VP7 y VP8.5), gC(VP8), gD(VP17 y VP18), gE(VP12.3 y VP12.6), gG, gH, gI, gK, gL, gM y hay otras glicoproteínas pequeñas que se denominan gJ.

El HSV 1 y 2 comparten algunas de estos antígenos o glicoproteínas como la gB y difieren en otros como gG.³



Fuente: Microbiología médica de Jawetz 15a edición

Fig 4. Proteínas del virión

PROPIEDADES DEL VIRUS

El virus del herpes simple tiene 2 propiedades que son influencia importante para la infección en el ser humano:

1. La neurovirulencia
2. La latencia

NEUROVIRULENCIA: Afortunadamente las infecciones por el VHS en el SNC son raras. En animales de experimentación se ha estudiado la neurovirulencia de lesiones labiales, se inocularon virus extraídos de lesiones labiales a tejido cerebral de animales y no se encontró correlación lo cual indica que la neurovirulencia es la consecuencia de una mutación que ocurre durante la replicación. Un ejemplo de que ocurren mutaciones durante la replicación es la deleción del gen gamma-uno 34.5 que deja al VHS avirulento; este evento ha dejado las puertas abiertas para múltiples estudios de vacunas y terapia génica como tratamiento para la infección por herpes simple.³

LATENCIA: Una propiedad interesante de todos los herpesvirus es su habilidad para permanecer en estado latente (por mecanismos no identificados), persistiendo en aparente estado de inactividad por tiempo de duración variable y su reactivación es resultado de estímulos desencadenantes (también indefinidos). Después de la infección, el DNA viral, o un fragmento de este, permanece en el individuo durante toda su vida. Desde principios de siglo ya se había reconocido la latencia como un fenómeno biológico. En 1905 Cushing notó que los pacientes con neuralgia del trigémino a los que se les seccionaba una rama del mismo nervio desarrollaban lesiones herpéticas a todo lo largo de la inervación. Esta asociación también fue notada por Goodpasture. Observaciones más recientes por Carlton, Kilbourne y Pazin, han demostrado que la cirugía microvascular del nervio trigémino, alivia el dolor pero de los pacientes seropositivos el 90% desarrollan lesiones herpéticas. Después de la manipulación quirúrgica se presentan lesiones herpéticas en el trayecto del nervio e incluso en la herida quirúrgica porque el daño axonal induce replicación viral. Durante este período de latencia no es posible encontrar partículas virales en el sitio o cerca de donde suelen aparecer las lesiones.³

CICLO DE VIDA

La replicación toma menos de 24 horas, el promedio es de 8 a 16 horas.

Spear y colaboradores han identificado como ligando principal a heparán sulfato, la heparina es un potente inhibidor del ataque a la membrana y la deficiencia de heparán sulfato reduce el nivel de infección hasta un 85%, la explicación es un cofactor que actúa ligando gC. Otro factor implicado en el ataque a la membrana es el receptor para el factor de crecimiento de fibroblastos.³

Las glicoproteínas, particularmente gB y gC atacan al receptor de superficie de heparán sulfato. La glicoproteína gD es el inductor más potente de anticuerpos

neutralizantes.² La glicoproteína C es una proteína fijadora de complemento (C3b) y gE es un receptor para Fc de IgG. La glicoproteína G es específica de tipo y permite la discriminación antigénica entre VHS-1(gG1) y VHS-2(gG2)⁶. La gK (codificada por UL53) es una proteína transmembrana que expresa 4 dominios hidrofóbicos y regula la fusión de la membrana, por lo tanto la inserción o delección de mutaciones a este nivel regula la excreción de viriones.⁸

La envoltura viral y la membrana plasmática se fusionan y la nucleocápside rápidamente entra a la célula, se desconoce si este mecanismo es mediado por fagocitosis o no.³

La nucleocápside viaja al núcleo por el citoesqueleto y el DNA viral entra en él a través de los poros de la membrana nuclear.

Las cápsides vacías son dejadas atrás del citoplasma.

El alfa-TIF y la proteína que desconecta al virión del huésped también viajan al núcleo pero no con la nucleocápside. La proteína que desconecta al virión del huésped degrada y desestabiliza el RNAm, de esta manera interfiere en la síntesis proteica de la célula huésped. Este complejo liga los sitios CIS en los promotores de los genes alfa(tempranos) los cuales están regulados para producir 5 alfa proteína designadas "polipéptido celular infectado" (PCI) 0, 4, 22, 27 y 47; el PCI0 y el PCI4 son potentes transactivadores de las proteínas beta(tempranos) y gama(tardíos). El PCI22 y el PCI27 modulan la transactivación de PCI0 y PCI4⁷.

El pico máximo de la síntesis de las alfa proteínas dura aproximadamente 3 horas después de la infección.

Los genes beta codifican para polipéptidos tales como timidín-cinasa y DNA-polimerasa y la expresión de estos genes se correlacionan con la síntesis de DNA viral. Los genes beta requieren a los genes alfa para su expresión y su síntesis

pico ocurre 6 horas después de la infección. La expresión de genes beta coincide con una disminución en la transcripción de genes alfa y una interrupción irreversible en la síntesis de proteínas de la célula huésped, presagiando su próxima lisis.

Los genes gama son los últimos en expresarse y codifican para proteínas estructurales tales como alfa-TIF, proteínas de la cápside, la proteína que desconecta al virión del huésped y glicoproteínas.

La síntesis de DNA viral ocurre hasta que la expresión de los genes gama se lleva a cabo por completo.

El DNA viral es sintetizado en un círculo envolvente; significando que las múltiples copias del genoma viral son ligadas "de cabeza a cola" para formar una especie de espiral ensamblado a un genoma completo y empaquetado en cápsides vacías.

Después de la síntesis en el citoplasma de la célula huésped, las glicoproteínas atacan la superficie externa de la membrana nuclear, y la proteína que desconecta al virión del huésped y el alfa-TIF atacan la superficie interna.

El ataque de las proteínas virales a la membrana nuclear induce cambios morfológicos, visibles con microscopía electrónica como "parches" gruesos.

Únicamente donde las proteínas virales estén presentes se formará una nueva nucleocápside.

Después de salir del núcleo, el virión viaja a través del citoplasma en una vesícula, la cual se fusiona con la membrana plasmática para liberar al virus en el espacio extracelular³.

LATENCIA

Más del 80% de la población alberga en forma latente al VHS sin embargo solo una pequeña porción es capaz de experimentar recurrencias. Hasta la fecha se desconocen las bases de porque algunas personas sufren reactivaciones y otras no, Fields piensa que existe un factor de resistencia natural para expresar la enfermedad.³

El virus del herpes simple tiene la capacidad para sobrevivir "descansando" y tiene la habilidad para permanecer en un ganglio sensorial por toda la vida del huésped, estableciendo de esta manera una infección latente.

En estado de latencia no ha sido posible aislar el virus en cultivos de tejido neuronal o epitelial, ni identificarlo por microscopía electrónica, inmunofluorescencia directa o inoculación de tejido pulverizado en algún huésped susceptible; sin embargo, si los ganglios sensoriales son mantenidos como órgano de cultivo, los viriones se desarrollan en aproximadamente una semana. Estos viriones pueden ser detectados por un efecto citopático en el tejido indicador.

La fusión viral y la entrada a la célula nerviosa sucede inmediatamente después del contacto axonal, la nucleocápside viaja al núcleo a través de flujo axonal retrógrado.

La latencia queda establecida con infección epitelial o sin esta.

En animales inmunocompetentes el virus y los antígenos virales pueden ser detectados en neuronas durante aproximadamente 10 días después de la inoculación, después de este tiempo, la replicación cesa y el virus entra en latencia.

Fields piensa que la latencia ocurre porque existen condiciones dentro del núcleo neuronal que inhiben la replicación del virus en la expresión de genes alfa.

Aunque el alfa-TIF es un potente transactivador de genes inmediatos-tempranos, su enlace al DNA es ineficiente y no puede actuar solo, debe formar un complejo con 2 proteínas celulares: el octámero1(oct1) y el factor de la célula huésped (también llamado HCF, VCAF y G1). Este complejo es en ocasiones llamado VIC (VP16 complejo inductor) o complejo C1.

El oct1 es un factor de transcripción celular que reconoce una secuencia específica de 8 nucleótidos, ATGCAAAT, en los promotores de los genes celulares; cuando se une al complejo alfa-TIF, el oct1 reconocerá y ligará en forma "leve" la secuencia TAATGARAT (la R es cualquier purina), lo cual está presente en los promotores virales inmediato-tempranos alfa.

Los enlaces del complejo alfa-TIF-oct1 son fuertes y estables gracias al HCF. Una vez que el enlace se lleva a cabo los genes se expresan y la replicación comienza.

Dentro de las neuronas derivadas de la raíz dorsal del ganglio, se ha encontrado otra proteína, la octámero2(oct2), que enlaza el TAATGARAT pero reprime la expresión de los genes alfa, el oct2 tiene más avidez por ligar al TAATGARAT que el oct1 pero es incapaz de formar el complejo con el alfa-TIF por lo tanto el enlace es "estéril" y la expresión de los genes no se lleva a cabo.

El oct2 no se ha identificado en células epiteliales, sin embargo cuando se les ha insertado a dichas células, la expresión ectópica de la proteína de oct2 inhibe la replicación viral.

A nivel neuronal se han identificado otros factores de transcripción celular que afectan la expresión viral de alfa genes.

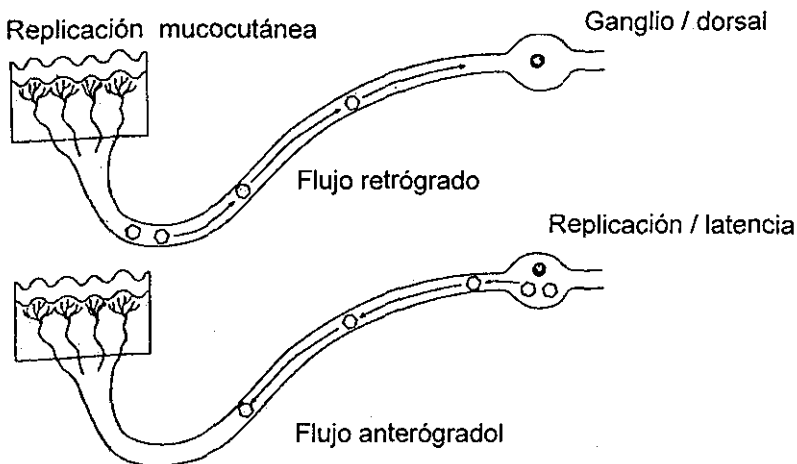
La latencia ocurre en las neuronas dependientes del factor de crecimiento nervioso (NGF), la privación de este factor en cultivos resulta en una rápida

expresión viral. El NGF es una proteína liberada por el tejido blanco. Este NGF ataca a los receptores de superficie celular y sus efectos son mediados a través de regulación transcripcional, uno de estos efectos es la expresión de oct2, el cual, como ya se mencionó, reprime la expresión de los alfa genes.

Clínicamente, la observación del tejido dañado es seguido de recurrencia herpética que se puede relacionar en parte a la baja de la disponibilidad del NGF y la subsecuente disminución de oct2 dentro del núcleo

Durante la latencia, el DNA viral no se integra al genoma de la célula huésped pero existe un episoma circular. A través de cloruro de Cesio, por centrifugación, el DNA viral puede ser físicamente separado del DNA del huesped⁷.

Representación esquemática de la infección por VHS



Fuente: Virology Fields 3a ed 1996

Fig 5

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

LATENCIA ASOCIADA A LA TRANSCRIPCIÓN

Durante la latencia, el DNA viral no es enteramente silente. Un grupo de RNA originado de una secuencia de 8.3 kb en las regiones repetidas en el segmento largo pueden ser detectados en el núcleo por el método de hibridación in situ Northern blotting. Estos fragmentos de RNA son llamados transcriptores asociados a la latencia (LAT)

Los LAT han sido encontrados en núcleos latentes infectados con otros herpesvirus neurotrópicos como varicela-zoster y pseudorrabia. Los 3 principales LAT(2kb, 1.5kb y 1.45kb) están presentes en ganglios de ratón infectados con VHS-1. Otro LAT menor de 8 kb ha sido encontrado por hibridación in situ.

Algunos investigadores creen que el LAT de 2 kb es un intrón derivado del transcriptor RNA de 8.3 kb y que el de 1.5 y el de 1.45 son derivados del LAT de 2 kb.

Durante la infección latente, los LAT son localizados en el núcleo, pero durante la infección los LAT de 2kb se encuentran en el citoplasma en poca cantidad.

Hasta ahora no se han identificado polipéptidos producidos por los LAT.

La expresión de los LAT está regulada por un promotor localizado en el inicio del transcriptor 2kb. La actividad del promotor es mucho más grande en células neuronales que en las células epiteliales y ahí estriba la variación en la actividad entre diferentes tipos de células neuronales.

Dada la capacidad del VHS para permanecer en el tejido neuronal a pesar de ser una pequeña porción del genoma, el virus puede ser usado como vector para reposición de algún gen.

La función precisa de los LAT es desconocida pero se ha propuesto que ocasionan represión transcripcional de PC10 a través de un mecanismo antisensible y esto ocasiona que se mantenga en estado latente el virus, esta teoría, sin embargo no está exenta de problemas, en células infectadas por virus mutantes que rompen los LAT, se ha observado la inducción de transcritores herpes simple específicos, además evidencias experimentales muestran que deleciones de LAT reactivan virus mutados en forma poco eficiente y con una cinética muy limitada.

Los LAT pueden facilitar la reactivación espontánea de los virus latentes. En un estudio se buscó la expresión de LAT en animales de experimentación infectados con VHS-2 de ingeniería genética, se observó que no expresaron LAT por una deleción en un promotor, el rango de reactivación espontánea en estos animales se redujo al 80% comparado con animales infectados con virus salvajes³.

El rol de los LAT en la recurrencia de HVS fue investigado en cobayos, se midió la concentración *in vitro* en infección, o en el ganglio en latencia. No se encontró correlación entre la recurrencia y la concentración en ganglio sin embargo se observó que en ausencia de LAT disminuye la y recurrencia y si hay demasiado no afecta la frecuencia de las recurrencias⁹.

RECURRENCIA

Los postulados para explicar los mecanismos de las infecciones recurrentes son múltiples:

1. El concepto mas antiguo postula un virus no infeccioso latente que permanece en un punto, probablemente en los nervios. Esta teoría ha sido apoyada por el aislamiento del HSV de ganglios sensoriales humanos.
2. Una infección crónica constante de bajo grado, en la que el virus persiste en zonas tales como las glándulas lacrimales, en forma

sensibilizada pero todavía infecciosa, esto es, virus recubierto pero no neutralizado por los anticuerpos séricos ni por los secretores (IgA).

3. El concepto de la autoinfección y la reinfección. La autoinfección requiere la transferencia del virus desde un punto manifiestamente o subclínicamente infectado a un punto no infectado. La reinfección ocurre cuando el HSV, bien del tipo homólogo o heterólogo, procede de una fuente exógena.¹⁰
4. El "gatillo" ganglionar; un estímulo activa al virus latente en el ganglio, el virus viaja por flujo anterógrado por el nervio periférico y las células epidérmicas son infectadas con la subsecuente formación de lesiones.
5. El "gatillo" cutáneo sugiere que el virus es continuamente producido en el ganglio y ocasionalmente viaja por el nervio hacia la piel, los microfocos de las células epidérmicas infectadas son captadas por el sistema inmune, pero algunos cambios en la misma piel ocasionan que se desarrollen lesiones visibles por supresión temporal en la inmunidad del huésped.¹¹

En cuanto a las situaciones que preceden a la aparición de lesiones herpéticas, se han llevado a cabo diversos estudios y los resultados varían de acuerdo a la geografía del lugar y del sexo, de tal modo que en lugares tropicales predominan las RUV, y en lugares fríos los cuadros gripales. Dalkvist y col. llevaron a cabo un estudio en 76 pacientes 48 tenían HSV-2 y 28 tipo 1, durante 3 meses anotaron diariamente como se sentían anímicamente, si se habían expuesto a las radiaciones UV, si estaban menstruando o si se habían desvelado o tenían alguna otra enfermedad como gripe. Se llegó a la conclusión de que los estados de ansiedad se asociaron con recurrencia sobre todo en mujeres, para los varones la causa mas común fue el desvelo y para los pacientes que tenían lesiones labiales el evento mas importante fueron los resfriados.¹²

Las prostaglandinas están claramente asociadas con muchos casos de recurrencia. El trauma, la radiación UV, la depilación y la aplicación de ácido retinoico en forma regular causan reactivación del virus en ratones infectados. Cada uno de estos eventos está asociado a un incremento local de prostaglandinas E y F.

Estudios *in vitro* han demostrado que inhibiendo la producción prostaglandinas con medicamentos como la indometacina se inhibe la reactivación de VHS.

La PGE2 y la PGF2 "ligan célula a célula" el crecimiento del VHS.

Las prostaglandinas son rápidamente sintetizadas en la membrana plasmática en respuesta al daño de tejidos y son liberadas al espacio extracelular para actuar en el órgano blanco. Un efecto del a PGE2 es elevar el adeninmonofosfato cíclico (AMPc) en las células blanco y evidencias experimentales implican al AMPc como un factor importante en la reactivación del herpes simple. El AMPc es un mediador intracelular.

Después del enlace de los "ligandos" como la PGE2 o la epinefrina a los receptores de superficie celular, la adenilciclasa es activada y en segundos el AMPc intracelular se eleva.

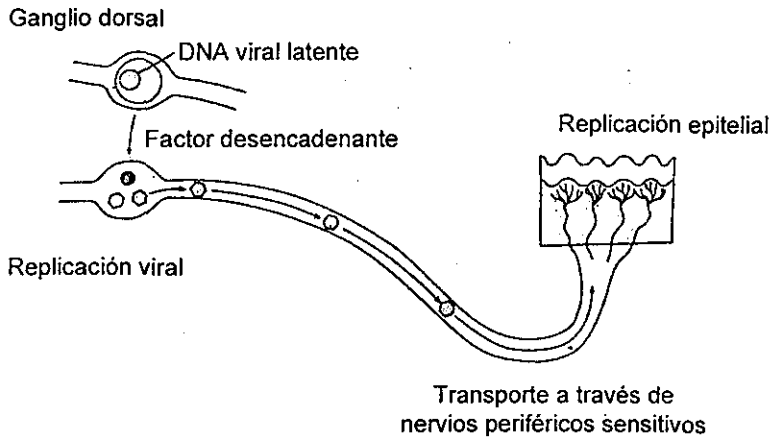
El AMPc activa proteíncinasas que fosforilan otras proteínas. La fosforilación activa proteínas por alteración de su forma y carga.

En ciertos tejidos el AMPc regula la expresión de genes. El elemento de respuesta del AMPc (CRE) es el encargado de la regulación de los mismos; la respuesta funcional intracelular al CRE se encuentra en el genoma viral, específicamente en el ligando del promotor LAT mas importante, el que codifica para PCIO y para el gen UL9, un iniciador en la replicación de DNA. Hasta ahora parece ser que el CRE incrementa la reactivación de los LAT.

En resumen, los factores que típicamente son el "disparo" para la recurrencia del VHS (RUV, daño tisular, stress, menstruación) liberan un primer mensajero local

(prostaglandinas) o sistémico (epinefrina u otras hormonas de stress) que afecta los niveles de un segundo mensajero intracelular, mas notoriamente el AMPc.⁷

Representación esquemática de las recurrencias por VHS



Fuente: Virology Fields 3a ed 1996

Fig 6

PATOLOGÍA Y PATOGÉNESIS

Los cambios inducidos por la replicación del VHS son similares en las infecciones primarias y recurrentes. Las características histopatológicas representan una combinación de muerte celular mediada por virus y una respuesta inflamatoria. Los cambios por infecciones viales incluyen "balonización" de las células infectadas y la aparición de cromatina condensada en el núcleo seguido de la degeneración el mismo, el virus se replica dentro de las células basales e intermedias. Las células pierden intactas la membrana y forman células gigantes multinucleadas (CGM). Con la lisis celular el líquido vesicular que contiene grandes cantidades de virus aparece entre la epidermis y la dermis, este líquido

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

contiene detritus celulares, células inflamatorias y la mayoría de las veces CGM; en la dermis hay una intensa respuesta inflamatoria, usualmente en el corion de la piel; con la curación, el líquido se torna turbio y espeso (pus) y se forma la costra. La cicatrización es rara pero es mas notoria en pacientes con lesiones muy recurrentes, cuando las mucosas están involucradas las vesículas son mas fugaces y se tornan rápidamente en úlceras superficiales. Los cambios vasculares incluyen áreas de necrosis hemorrágica, sobre todo cuando se trata de encefalitis y herpes neonatal. En el tejido cerebral se encuentra gliosis y astrocitosis en forma tardía. Los linfáticos se encuentran con infiltrado inflamatorio mononuclear.³

Una vez que el virus hace contacto con las mucosas o con piel lacerada la infección da inicio. Con la replicación viral en el sitio de la infección, un virión intacto o una nucleocápside es transportada por flujo axonal retrógrado desde las neuronas hacia la raíz dorsal del ganglio donde se establece la latencia; en el caso de lesiones de orofaringe o labial el ganglio involucrado es el trigémino y en el área genital o perigenital es el ganglio sacro.

El principio fundamental de esta enfermedad es la propensión y facilidad con la que el virus se replica en la superficie mucosa.

La infección primaria puede diseminarse a través de la raíz dorsal y volverse sistémica, aunque esto es poco usual, en pacientes inmunocomprometidos se presenta con las variedades clínicas diseminadas. La diseminación es la consecuencia de la incapacidad para limitar la replicación en las superficies mucosas, por lo tanto cuando un paciente tiene 2 o mas sitios de infección deberá descartarse inmunosupresión.³

ALTERACIONES ESTRUCTURALES DE CELULAS INFECTADAS

Una de las manifestaciones tempranas es el alargamiento del nucleolo, la membrana nuclear se hace como "torre" y finalmente se fragmenta. Posteriormente los cromosomas se marginan y esta acción puede o no originar su fragmentación, lo que sí se ha observado es que ocurren ciclos amitóticos; en infecciones tardías el núcleo se distorsiona y multilobula.

Los cambios en la apariencia de la membrana celular y en particular de la membrana nuclear son característicos de la infección tardía, en la parte mas interna de ésta se deposita material que se ha pensado sean proteínas del tegumento que se observan como parches gruesos lo que da aspecto de doble membrana.

Otro de los cambios encontrados es la poliocariocitosis, se desconoce el mecanismo originador de esto sin embargo hay autores que mencionan que sea efecto de "buena vecindad" entre las células, es decir el querer ayudar a la célula que se encuentra enferma, este efecto se ve como núcleos sobrepuestos.¹³

RESPUESTA INMUNE CELULAR

La respuesta inmune celular parece ser mas importante que la respuesta humoral en controlar la severidad de las infecciones por HSV como se observa en pacientes infectados con el VIH en los cuales los cuadros clínicos son mas severos y mas prolongados por disfunción en L-T.¹¹

Macrófagos y monocitos liberan IL-1 que activa linfocitos T. Los polimorfonucleares tienen actividad antivírica inespecífica. Tras la unión de la célula NK a la célula diana, aquella se activa y los gránulos de la célula se dirigen hacia el lugar de unión entre ambas células, donde se liberan componentes con actividad lítica (citolisina, factor citotóxico NK).¹⁴

Por quimioluminiscencia se estudió el comportamiento de neutrófilos en pacientes con herpes simple recurrente, lo que se encontró fue una disminución en la actividad funcional y principalmente en la capacidad de opsonización.¹⁵

Koelle en 1998, realizó cultivo de lesiones tempranas de 4 pacientes portadores de herpes genital, se obtuvieron 39 clonas específicas de HSV, de estas se encontraron todas positivas para CD3, 38 clonas CD4+ y una clona CD8+,¹⁶ CD4+ y CD8+ es raramente encontrado en cultivos de linfocitos de piel normal, la respuesta citotóxica de NK se encuentra marcadamente elevada en cultivos de lesiones herpéticas.¹⁷

La importancia del interferón-gamma en la defensa antiviral es doble, por una parte tiene efecto directo sobre las células diana, induciendo un estado antiviral, y por otra parte es reguladora y activadora de la respuesta inmune,¹⁴ algunos investigadores han encontrado un decremento en la producción del interferón-gamma y de células NK durante los pródromos herpéticos,³ sin embargo no se ha podido establecer el mismo patrón en todos los estudios.

Se ha encontrado relación del herpes orofacial con HLA-A1, HLA-A2, HLA-A9, HLA-BW16 y HLA-CW2 y con las recurrencias en ojo con HLA-A1, HLA-A2, HLA-A9 y HLA-DR3.³

Los pacientes recién nacidos tienen una pobre respuesta de los linfocitos-T e incluso ha habido pacientes en lo que no se defecta respuesta alguna de L-T aún después de 2-4 semanas de infección. También el interferón-alfa y gamma se encuentran disminuidos.³

RESPUESTA INMUNE HUMORAL

La activación de anticuerpos neutralizantes hacia las proteínas estructurales sucede en el siguiente orden: gD, gB, ICP-4, gE, gG-1 o 2 y gC.³ Los títulos de anticuerpos no están relacionados con la frecuencia o severidad de las recurrencias y las recurrencias típicamente no están relacionadas con cambios en titulación de anticuerpos.¹¹

Por lo general la IgM alcanza títulos máximos a la tercera o cuarta semana del contacto con el virus, dejándose de detectar dos o tres meses mas tarde; esto no sucede en recién nacidos en quienes se ha detectado hasta por una año.³ Durante las recurrencias el aumento de la IgM es transitorio, mientras que la elevación de IgG es mayor y mas persistente, pudiendo persistir por años.¹⁴

La IgA secretoria actúa impidiendo la fijación del virus a la mucosa. La unión del complemento al complejo inmune virus-anticuerpo provoca lisis del virus y fagocitosis por la activación de C3b.¹⁴

EPIDEMIOLOGIA

La distribución es mundial, se han encontrado infecciones por el VHS hasta en tribus remotas de Brasil. No tienen distribución estacional ni geográfica. No hay vectores animales y aún cuando animales de experimentación se infectan con facilidad el hombre es el único reservorio.^{18, 21}

La forma principal de transmisión es el contacto directo, a través de secreciones infectadas. La transmisión puede ocurrir a partir de personas manifiestamente infectadas o excretores asintomáticos, si bien los títulos del virus son mas altos en las personas con lesiones activas y por ende la transmisión puede ser mayor.

Aproximadamente un 0.65% al 15% de adultos excretan VHS-1 o VHS-2 en un momento dado a través de su vida.¹⁸

En material seco como toallas, tela, papel o cualquier superficie es rápidamente destruido, en cambio en lugares donde hay humedad permanece por unos pocos minutos, salvo que haya productos halogenados se destruye (cloro, yodo).²

La incidencia de infección manifiesta no parece tener una marcada variación estacional o sexual, pero las tasas de infección están inversamente relacionadas con la condición socioeconómica. Solo un 30-50% de los adultos de grupos socioeconómicos más altos tiene anticuerpos positivos, mientras que en los grupos socioeconómicos más bajos las tasas van del 80 al 100%, reflejando las condiciones de mayor hacinamiento de estas últimas.¹⁸

Los patrones de infección relacionados con la edad son diferentes para VHS-1 y VHS-2.¹⁸⁻²⁰ La incidencia de infección por virus del herpes simple en niños menores de 10 años se encuentra relacionado con contacto de persona a persona, guarderías y nivel socioeconómico bajo.¹⁹ Los anticuerpos para VHS-1 aumentan rápidamente durante la infancia.¹⁸ En los Estados Unidos se ha encontrado que entre el 30% y el 60% de niños menores de 10 años son seropositivos para HSV-1. La incidencia aumenta con la edad, hacia la pubertad, casi todos los miembros de grupos socioeconómicos bajos han sido infectados; y se espera que para los mayores de 50 años la seropositividad sea entre el 80% y el 90%.¹⁹

En contraste, el principal período de infección para VHS-2 es después de la pubertad y se relaciona con infecciones de transmisión sexual entre los 14 y 74 años de edad. En Estados Unidos del 16% al 21.7% de la población adulta es seropositiva para HSV-2, esto representa un incremento de 31% en la prevalencia en los últimos 10 años.²⁰ La prevalencia en menores de 15 años es de menos del 1% y se incrementa hasta un 20% entre los 30 y los 40 años.²¹ La frecuencia de anticuerpos para VHS-2, en grupos cerrados, varía de un 3% en religiosas a un 70% en prostitutas.¹⁸ Se calcula que unos 25 millones de estadounidenses se encuentren infectados con VHS-2.²

Los negros tienen una seroprevalencia mayor que los blancos, los solteros menor que los casados y la historia de otras E.T.S. (Enfermedades de

Transmisión sexual) como la sífilis y la gonorrea se incrementa a más del 50%.²¹

En parejas en las cuales un cónyuge está infectado por VHS-2, el riesgo anual para adquirir la enfermedad es del 16% para mujeres y del 6% para hombres.¹¹

La diseminación de una infección por VHS-1 desde secreciones orales hacia otras áreas cutáneas es un riesgo de ciertas ocupaciones como odontólogos, personal de inhaloterapia y luchadores, se han informado epidemias en laboratorios, hospitales y guarderías.²¹

La infección orolabial por VHS-1 parece proteger para la infección genital del mismo tipo.¹¹

La infección de VHS-2 a otros sitios cutáneos puede ocurrir en forma vertical en niños de madres con una infección genital.

Las infecciones anales y perianales por VHS-2 son comunes entre homosexuales. La autoinoculación desde áreas genitales a otros sitios incluyendo manos, muslos y glúteos es común.

Las costumbres sexuales cambiantes ha hecho que se encuentren infecciones por VHS-1 en genitales y VHS-2 en la región orofacial. Durante los 80's, la incidencia de infección por VHS era de 500, 000 x año, sin embargo se esperan cifras reales mayores ya que el 50% de nuevas infecciones son asintomáticas, en los últimos años esta incidencia se ha incrementado por el advenimiento del VIH o virus de la inmunodeficiencia humana.²²

Las recurrencias labial o perilabial se presenta en un 20 a un 40% de la población. Las lesiones orofaciales por VHS-2 recurren con menor frecuencia que las

ocasionadas por VHS-1. La frecuencia de las recurrencias varía de más de un episodio al mes en un 5 a 25% de los pacientes a menos de un episodio cada 6 meses en un 10 a 65%. Los factores precipitantes pueden ser la luz solar, fiebre, traumatismos locales, manipulación del nervio trigémino, menstruación, stress, embarazo.^{3, 4}

De todas las queratitis el 5% corresponde al VHS y de estas un 25 a 50% tienen una recurrencia en los 2 siguientes años.¹⁸

Se presentan 1600 casos nuevos por años de herpes neonatal, en Estados Unidos.¹⁹ La incidencia en Reino Unido es de 1: 60,000 nacidos vivos y en Estados Unidos de América de 1: 2000, la transmisión es por contacto directo con secreciones y se calcula que del 30%-50% de los casos sean debidos a herpes genital primario y el 3% a casos recidivantes.²³

Los estudios seroepidemiológicos tempranos para infecciones por VHS no distinguen entre VHS-1 y 2 ya que la reactividad es cruzada entre ambos. El desarrollo reciente y la aplicación de los anticuerpos tipo-específico ha facilitado el entendimiento de la epidemiología del herpes genital. Esta prueba tipo-específico está basada en las diferencias antigénicas entre las glicoproteínas G de VHS-1 y 2. En un estudio en el cual se usó esta prueba se observó que en diferentes poblaciones entre el 16% y el 33% tienen anticuerpos para VHS-2.²¹

Los Médicos Brasileños Da Rosa Santos, Da Silva y Pereira realizaron un estudio en 1994: buscando la seroprevalencia para la glicoproteína gG VHS-2 encontraron en 85 HIV-positivos y 20 prostitutas activas que el 73% eran positivos para VHS-2 y en contraste en un grupo de bajo riesgo el 29.1%, de todos los sujetos del estudio tan solo el 10% referían algún cuadro de herpes genital. En E. U. A. la seroprevalencia, en grupos de bajo riesgo, se encuentra en 13%-40%, en Europa 8%-15%, África 40% y Japón 6.7%, en cuanto a América Latina en 1972 se encontró en Colombia un 73% de herpes genital en un grupo de prostitutas²³, el mismo porcentaje para grupos de alto riesgo.

El herpes genital constituye, en Brasil, el 40% de todas las úlceras encontradas en el área genital.²⁴

La frecuencia de las recurrencias genitales depende de una variedad de factores incluyendo el estado inmunológico del paciente y el sexo ya que se ha encontrado que recurre con mayor frecuencia en varones que en mujeres, las tasas de recurrencia global se aproximan del 60-90% de aquellos con episodios iniciales. Si bien muchas recurrencias se relacionan con reactivación algunos casos ocurren por reinfección,¹⁸ he ahí la importancia en la prevención.

De las infecciones de herpes simple que resultan de contacto sexual, algunos individuos que transmitieron el herpes a sus parejas (visto en forma retrospectiva) no tienen o tuvieron el típico ataque de herpes genital alrededor del tiempo de transmisión. Por ej.: Corey en 1985 realizó un estudio que evaluó a los contactos de 66 individuos con reciente adquisición de herpes genital, solamente una tercera parte de los contactos tenían historia de síntomas genitales, del resto, otra tercera parte tenían sintomatología atípica y la otra tercera parte de los pacientes tuvieron seropositividad para VHS-2 sin sintomatología²⁵.

Mertz y Coombs en 1988 evaluaron 38 pacientes que, por historia, sus parejas no tenían herpes genital, de estos contactos 21 fueron seronegativos para VHS-1 y 2, siete fueron positivos para VHS-1, cuatro fueron positivos para VHS-2 y 6 fueron positivos para ambos VHS. Después de 6 meses ocho contactos de los veintiocho que se encontraron negativos se positivizaron serológicamente a VHS-2 y los veinte restantes permanecieron negativos, estos datos sugieren que aunque el contacto sexual es la clave de transmisión de herpes genital es posible la no transmisión entre parejas.²⁶

Las vulvovaginitis ocasionadas por VHS se presentaba, en 1966 (en E.U.A.) en 50 de cada 100,000 mujeres, en 1984 se demostró un incremento 15 veces, la incidencia mayor se encontró entre los 20 y 24 años de edad, y la incidencia anual se encontró en 210 de cada 100,000 mujeres. En un grupo de 2000 mujeres embarazadas, predominantemente hispanas de nivel sociocultural bajo, la prevalencia fue de 17% .²¹

INFECCIÓN PRIMARIA O PRIMOINFECCIÓN

La infección primaria o primoinfección por el virus del herpes simple ocurre posterior a la exposición mucocutánea con otro paciente infectado, ésta se define como la infección por el virus del herpes simple tipo 1 o 2 en un paciente seronegativo, esta infección puede ser sintomática o asintomática. ²

INFECCIÓN RECURRENTE O RECIDIVANTE

Ocurren en el sitio de la infección primaria, en un paciente seropositivo, por lo general las recurrencias son mas leves y duran menos tiempo que las primarias.²

HERPES SIMPLE OROFACIAL

La infección orofacial por el virus del herpes simple es la causa número 1 de las enfermedades vesículo-ulcerativas de la mucosa oral, labios y zonas de alrededor.¹⁹

PRIMOINFECCION. Ocurre por el VHS-1 pero el tipo 2 puede, ocasionalmente causar infección primaria de la cavidad oral, típicamente relacionada con prácticas sexuales oro-genitales.¹⁸ Las infecciones por herpes simple constituyen cerca del 10% de todas las faringitis y amigdalitis, sin embargo por clínica es indistinguible de las ocasionadas por otros agentes. La primoinfección orofacial ocurre con una gingivoestomatitis en las edades tempranas de la vida, si bien el diagnóstico no

siempre se establece, diversos autores piensan que por lo menos el 80% de la población mundial ha tenido este evento, aún cuando en los Estados Unidos hay reportes de anticuerpos positivos hasta en el 30%-60% de adolescentes estudiantes ².

La infección ocurre en niños y adultos jóvenes, el pico de edad se encuentra entre el año de edad y los cinco años. La enfermedad puede ser leve e inaparente o con gran ataque al estado general. El inicio es con fiebre, odinofagia, disfagia, vesículas, erosiones de lengua, paladar, encías, mucosa yugal y labios, las vesículas de la mucosa confluyen y forman grandes placas ulceradas cubiertas por una "pseudomembrana" de color gris, las lesiones mas severas se asocian a halitosis, sialorrea, linfadenopatía cervical dolorosa, imposibilidad para deglutir, fiebre elevada y ataque al estado general.

El tiempo de presentación después del contacto es de 5 a 10 días.

La ruta de la infección primaria es mas frecuente por penetración a la mucosa oral, a través del estrato granuloso y al microtrauma de la masticación.¹⁹

El diagnóstico se establece por la instalación de vesículas en una sola área y la posterior extensión, el diagnóstico diferencial se deberá hacer con faringitis estreptocócica, difteria, infección por coxackie virus, estomatitis aftosa, mononucleosis, cándida severa, pénfigo vulgar, enfermedad de Behcet, eritema multiforme, y la infección primaria por VIH.

RECURRENTE. Las recurrencias son mas comunes por VHS-1 que por VHS-2.¹⁹ Después de la primoinfección, los pacientes desarrollan anticuerpos. Seguido a la infección primaria el VHS asciende a través de los axones del nervio sensitivo y se establece una infección latente, predominantemente en el ganglio trigémino, posterior a esto se presume que exista una viremia que en niños inmunocompetentes no se ha podido demostrar, sin embargo la infección sigue

hacia los nervios craneales, las bases moleculares para la latencia no se han esclarecido, la evidencia presente indica que la enfermedad recurrente es la consecuencia de la reactivación del virus desde los sitios de latencia localizados en los ganglios nerviosos, los viriones viajan a través del nervio para reinvasar el epitelio periférico, los estudios clínicos y patológicos de Spruance favorecen la hipótesis de que las reinfecciones en la epidermis suceden por un proceso de inoculación multifocal a partir de una sola neurona. Se ha identificado que una gran lesión está compuesta por muchas vesículas pequeñas y el estudio histopatológico del eritema prodrómico ha mostrado cambios citopáticos en la epidermis inervada por una sola neurona por lo tanto el tamaño de la lesión depende de un solo campo sensitivo. Para que haya lesiones bastan 2-3 replicaciones.¹⁹



Foto 1. Paciente del sexo masculino de 27 años de edad con herpes simple recidivante labial asociado a exposición solar

En un estudio el 27% de estudiantes reportaron por lo menos una historia de lesiones.

El número de recurrencias es variable en diferentes poblaciones pero el 15% tiene una recurrencia al año, lo mas frecuente es que sean de 3 a 4 por año.

La instalación de una lesión puede o no tener pródromos, el 46% al 60% de todos los casos suceden con pródromos¹⁹, cuando estos suceden los pacientes refieren prurito, ardor, sensación de calor en el sitio donde aparecerá la lesión 1, 2 días o incluso horas antes, lo que continúa es una pápula eritematosa que rápidamente pasa a vesícula, úlcera y una costra que dura entre 2-4 días, la curación completa sucede entre 8 y 9 días.² Los pacientes que presentan pródromos presentan lesiones mas severas que los que no presentan.¹⁹

La neuralgia verdadera es rara.¹⁹

La severidad del herpes labial recurrente es extremadamente variable y va desde pródromos sin desarrollo de lesiones hasta la enfermedad extensa en ambos labios y mejillas. Las lesiones que no progresan a vesícula, úlcera y costra se llaman lesiones "abortadas" y las lesiones que presentan todos los estadios se llaman clásicas. Las lesiones abortadas se presentan en el 25% de todos los casos y de estas la mitad se limitan a pródromos con o sin eritema y pápula. Los pródromos "falsos" se presentan hasta en el 60% de los casos y aún en estos se ha encontrado excreción de virus.¹⁹



Foto 2. Vesícula



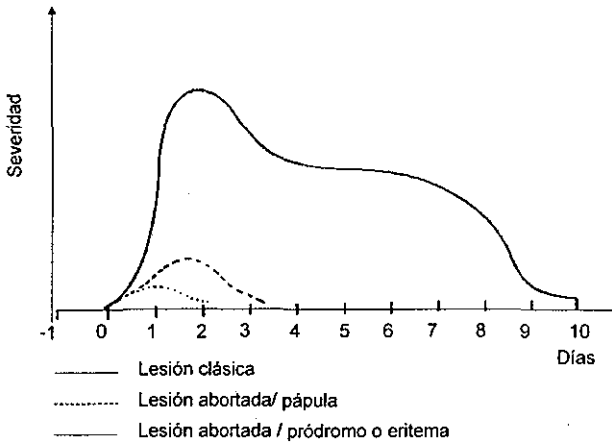
Foto 3. Úlcera



Foto 4. Costra

Existen 3 formas clínicas que se asocian a reactivación por VHS-1:

1. Lesiones clásicas (vesícula, úlcera y costra)
2. Falsos pródomos (episodios abortados limitados a sintomatología y eritema)
3. Lesiones abortadas que progresan a pápula

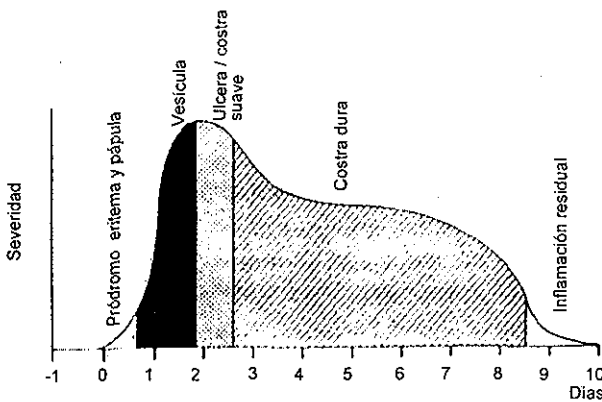


Fuente: Semin Dermatol 1992; II:200-6

Fig 7 Formas clínicas asociadas a reactivación por VHS-1

En cuanto a los estadios son 3:

1. Desarrollo (pródromo, eritema, pápula)
2. Verdadero (vesícula, úlcera y costra)
3. Resolución (escama, inflamación residual)



Fuente: Semin Dermatol 1992; II:200-6

Fig 9

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El tiempo en que la lesión se torna más aparatosa mas no por ello grave es cuando ocurre la ruptura de la vesícula y se forma la costra, posteriormente, cuando ya existe la costra el tamaño de la lesión se modifica en forma mínima pero el dolor y la excreción viral declina marcadamente.¹⁹

El herpes simple recidivante orofacial es mas frecuente en labios y de este el inferior en su tercio externo, sin embargo las lesiones pueden aparecer en cara y en la cavidad oral, de hecho Spruance realizó una observación cuidadosa, cuando los pacientes tienen lesiones en labios en la mucosa oral es posible identificar vesículas arracimadas pequeñas, de 1-3 mm que evolucionan a úlceras, estas lesiones se presentan con mayor frecuencia en la encía y paladar duro, en los pacientes inmunocompetentes es mas difícil observarlas.¹⁹

En menos del 10% se presentan lesiones en nariz, barbilla y/o mejillas, 66% en el bermellón de los labios y un 33% en la unión de la piel del labio con el resto de la cara.²⁷



Foto 5 Cicatrices varioliformes secundarias a herpes simple recidivante
(un brote por semana)

Por lo general se presenta una sola lesión al inicio, las lesiones secundarias 1 o mas días después, en el 10%.

De episodio a episodio las lesiones comúnmente cruzan la línea media y se mueven de un labio a otro, esto es cuando las recurrencias son frecuentes, cuando suceden de forma poco frecuente generalmente aparecen en el mismo sitio.²⁷

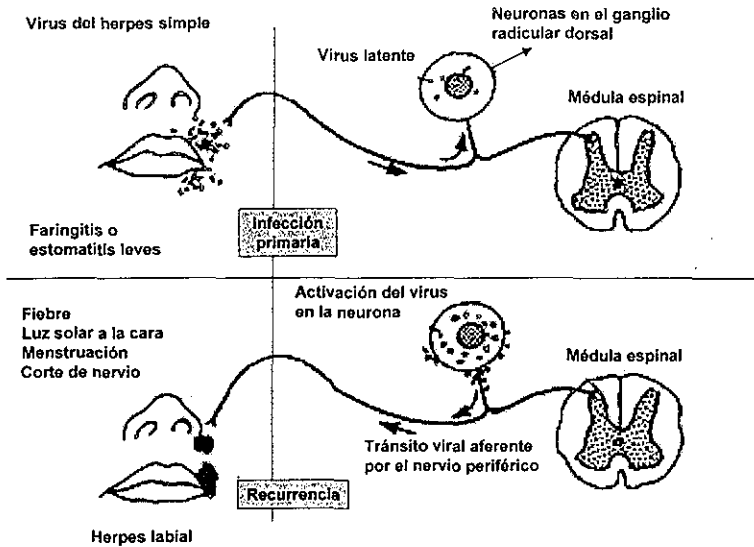
Se han descrito casos de herpes recidivante que tienen como única localización la lengua, lo cual deja clínicamente abierto, para realizar diferentes diagnósticos tales como Behcet frustrado, reacciones medicamentosas, traumatismos, lengua geográfica.²⁸

Considerando que el punto de inoculación primario es siempre cercano a la cavidad oral, la localización variable de las lesiones recurrentes es una observación intrigante, como sucede con la queratitis recurrente en la se especula que el mecanismo sea por diseminación externa por autoinoculación o movimiento del virus dentro del ganglio nervioso.¹⁹

En las recurrencias es posible aislar el virus durante los 4 primeros días.²⁹

El periodo de contagiosidad se menciona que cede hasta la aparición de la costra, sin embargo en muy raros casos se ha llegado a encontrar virus hasta este estadio.²

El diagnóstico diferencial debe hacerse con otras entidades ulcerativas si la lesión se encuentra dentro de la cavidad oral y de estos el mas frecuente es con estomatitis aftosa recurrente(en este caso hay más de una lesión) y con eritema pigmentado fijo, si la lesión se encuentra en labio o cara el diagnóstico diferencial mas importante se hace con impétigo.²



Fuente: Microbiología médica de Jawetz 15a edición

Fig 9

COMPLICACIONES DEL HERPES OROFACIAL:

Eritema multiforme menor: Representa el 80% de todos los casos de eritema multiforme, es la complicación mas común de la variedad orofacial, aunque no es posible mencionar la frecuencia, se presenta en raros casos en el herpes genital. En 1860 Hebra describió el cuadro, en 1922 Stevens y Jonson describieron una forma mas severa de afección mucocutánea y para los 50's la entidad de eritema multiforme ya era relacionada con el VHS por médicos dermatólogos. Puede ocurrir en pacientes sin evidencia clínica de herpes simple, pero típicamente se presenta después de un brote de herpes a los 4-10 días. Las lesiones iniciales suelen ser pápulas eritematosas con un centro deprimido como en "diana", conforme pasan los días algunas lesiones viran a vesículas, la erupción es mas frecuente en las extremidades, principalmente en manos. Los síntomas sistémicos están ausentes y la afección a mucosas se encuentra en el 25% de los casos y

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

esta suele ser leve. El eritema multiforme probablemente sea debido a una reacción de hipersensibilidad a los antígenos del herpes simple. El estudio histopatológico de las lesiones clásicas revelan un infiltrado mononuclear, degeneración hidrópica de la capa basal y necrosis localizada a algunos queratinocitos, por inmunofluorescencia se ha encontrado IgM granular y C3 a lo largo de la zona de la membrana basal y alrededor de vasos sanguíneos y en los queratinocitos dañados C3 granular, esto denota una vasculitis por complejos inmunes. Se han encontrado DNA viral por PCR y proteínas específicas del VHS en piel con lesiones típicas, sin embargo los cultivo virales son negativos, a la microscopía electrónica no se han detectado cambios citopáticos virales.^{2,11,30,31} En un estudio de 21 pacientes se encontró HLA-DQB1 en 13 pacientes, los que tuvieron ataque a la membrana fueron HLA-DQB1*0402 y los que no tuvieron ataque a la membrana fueron HLA-DQB1*0302.³²



Foto 6 Paciente femenino de 12 años de edad con herpes simple labial y eritema multiforme asociado
Cortesía Dra. Lourdes Alonzo-Romero

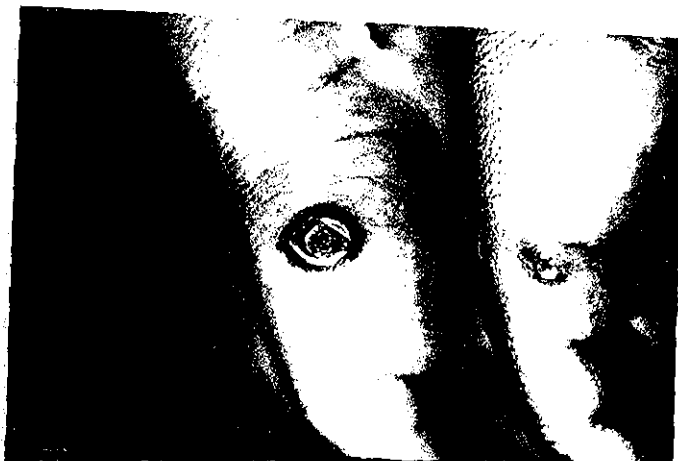


Foto 7 Lesión en diana con necrosis central



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

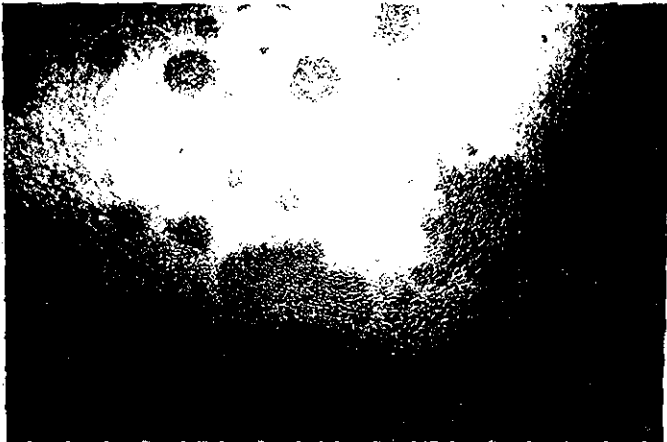


Foto 8, 9 y 10 Paciente masculino de 27 años de edad con exposición solar frecuente

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

HERPES SIMPLE GENITAL

El herpes genital es la causa del 40%-60% de las úlceras genitales a nivel mundial.¹¹ Es ocasionado por ambos subtipos pero el VHS-2 representa el mayor porcentaje.

PRIMER EPISODIO NO PRIMARIO: este tipo de infección sucede en el 40% de los casos. Se llama primer episodio no primario cuando el paciente ha tenido contacto, previamente con el VHS, es decir tiene anticuerpos anti-VHS, estos pueden ser al mismo tipo que está ocasionando la infección pero en diferente topografía, como por ejemplo los pacientes que tienen VHS-1 orofacial y posteriormente presentan un cuadro de herpes genital, pacientes en los cuales la primoinfección fue asintomática o lo más común es un paciente con VHS-1 orofacial y un cuadro de herpes genital por VHS-2.¹¹ Como resultado de la inmunidad celular y humoral preexistente, los pacientes experimentan con menor frecuencia síntomas constitucionales, acortamiento en el tiempo de las lesiones, menos dolor y menor aparición de nuevas lesiones y la excreción viral es de 4 días como en las recurrencias.²¹

PRIMOINFECCION: Sucede en pacientes que nunca habían tenido contacto con el VHS es decir, que no tienen anticuerpos anti-VHS. El 50% de todas las primoinfecciones sucede en forma asintomática.

Cuando existe el cuadro clínico, este se caracteriza por lesiones múltiples bilaterales, con dolor local de moderado a severo, disuria, descarga vaginal o uretral, parestesias sacales y adenopatía inguinal dolorosa. Las lesiones aparecen de 3 a 14 días después del contagio. Las molestias mayores suceden durante la primera semana. El cuadro tarda en resolverse entre 18 y 22 días.^{11, 21}

Las lesiones comienzan como un pequeño grupo de vesículas y pústulas sobre una base eritematosa, en glánde o cuerpo del pene en el caso de varones y en vulva, periné, glúteos, cervix y vagina (4%)²¹ en caso de mujeres; las vesículas se rompen y ulceran en 2-4 días. Las lesiones iniciales pueden involucrar un área extensa y las lesiones individuales tienden a confluir y forman grandes úlceras, estas úlceras se pueden profundizar y volver necróticas, hacia la segunda semana, un nuevo grupo de lesiones aparecen y en la tercera casi todas las lesiones han reepitelizado o tienen costra¹¹.

Una tercera parte de los pacientes experimentan fiebre, cefalea, malestar general y mialgias haciendo pico en el 3º-4º día de la instalación de las lesiones, estos malestares desaparecen al final de la 1ª semana.^{11, 21}

La adenopatía aparece en la 2ª - 3ª semana y es el último signo en resolverse, se palpa no fijo y es muy doloroso.

La cervicitis por VHS es común, ocurre en el 80% de las mujeres con herpes genital primario por VHS-1 y en el 88% de los producidos por VHS-2.²¹ En el caso de primer episodio no primario ocurre en el 65%. La cervicitis puede ocurrir en presencia o ausencia de lesiones en el tracto genital o incluso ser asintomática.¹¹ Los signos de afección cervical son: descarga mucopurulenta, presencia de ulceraciones, vesiculación extensa y friabilidad a la especuloscopia.²¹

El primer episodio tiende a ser mas severo que los recurrentes, mas severo en mujeres que en hombres. Las mujeres tienen dos veces mas sintomatología que los hombres y con mayor frecuencia meningitis aséptica.¹¹

Las infecciones por VHS-1 son mas leves que por el subtipo 2 gracias a la memoria inmunológica.

El VHS-2 es aislado en el episodio primario en el 75% - 90% de los casos y en el 99% de todos los primer episodio no primario. A su vez el VHS-1 es aislado en el 7%-35% de los primarios y en el 1% de los no primarios. En ambos tipos la excreción viral en los casos primarios es de 11 días comparado con 4-7 días para los no primarios.¹¹

La excreción viral asintomática fue detectada en 11.9% de mujeres después de la primoinfección por VHS-1 y en el 18.3% en las de VHS-2, fue mas frecuente durante los primeros 3 meses, otros estudios han detectado un bajo pero significativo número de mujeres que excretan virus en forma asintomática.²²

RECURRENTE: Son caracterizados por menos vesículas (3 a 5 en promedio), que generalmente confluyen en una sola úlcera que involucra una pequeña área que tiende a ser unilateral y bien localizada. Suele ser menos severa que los primarios y los no primarios pero aún así es mas severa en mujeres que en los hombres. El 90% de las mujeres refieren dolor comparado con el 70% de los hombres.¹¹ Las pústulas son raras en las recurrencias.

Cerca del 40%- 50% de los cuadros presentan pródromos que consisten en picazón, sensación de quemadura y disestesias, los pródromos suelen aparecer de 1 hora a varios días previos. El dolor que presentan los pacientes imita el dolor ciático con dolor en glúteo e irradiación en cara posterior de muslo.¹¹

En mujeres se presentan síntomas generales en el 10% de las pacientes y suelen ser mas leves que en los primarios, el cervix se afecta en el 12%, el rango de frecuencia en las recidivas para mujeres es para el VHS-1 de 0.2 por mes y de VHS-2 de 0.33 por mes, el promedio entre las recidivas y el primer episodio es de 120 días. Hay recurrencias sin evidencia clínica en el 1% de las mujeres.²¹

Una tercera parte los pacientes tienen de 8 a 9 recurrencias año, otra tercera parte presentarán de 2 a 3 por año y el remanente tendrá entre 4 y 7.3

La excreción viral dura aproximadamente 4 días y las lesiones curan en 10 días. En el 12%-30% de las mujeres es posible aislar el virus del cervix durante las recurrencias.¹¹ La excreción viral es un valor predictivo para la transmisión de VHS entre parejas (70% se infectan en período asintomática) pero no predice las recidivas sintomáticas ni su frecuencia.²²

La severidad y duración de las lesiones y la duración de la excreción viral durante la infección primaria no está influenciada por el subtipo viral, sin embargo este sí influye para la frecuencia de las recurrencias. El riesgo de recurrencia después de la primoinfección con HSV-2 es del 80% y para HSV-1 del 50%, el promedio de recurrencias en el primer año es cerca de 4 para HSV-2 y de 1 para HSV-1. Los hombres tienen mas recurrencias que las mujeres.¹¹

La excreción viral se lleva a cabo en forma asintomática, es decir, aún sin lesiones clínicas. Se tomaron 255 muestras de semen de 15 hombres, todos tuvieron un cultivo negativo, por PCR se identificó DNA viral en 8 (3.1%), 6 de las cuales fueron tomadas durante un episodio de herpes genital y 2 fueron en período asintomático.³³

El diagnóstico diferencial del herpes genital incluye otras lesiones ulcerosas con adenopatía inguinal como son sífilis, chancroide, linfogranuloma venereo, granuloma inguinal, así como con traumatismos, enfermedad de Behcet, enfermedad de Crohn, incluso herpes zóster.



Foto 11 Herpes genital recidivante fase de úlcera
Cortesía Dra. Rosalía Cancela

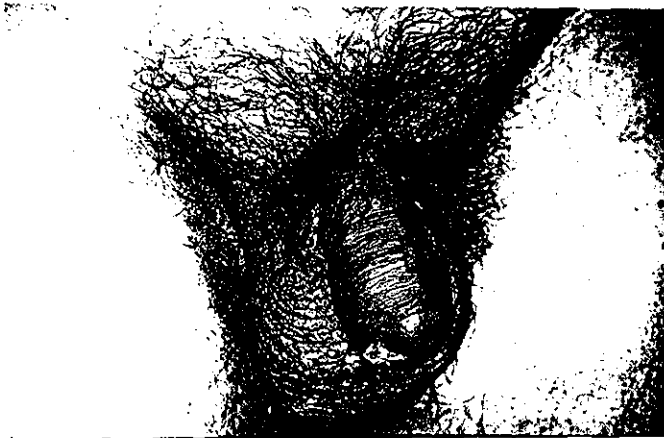


Foto 12 Herpes genital recidivante fase de costra

COMPLICACIONES DEL HERPES GENITAL: Se observan casi exclusivamente en la primoinfección y ocurre con mayor frecuencia en mujeres que en hombres:

- ♦ Faringitis herpética. Se presenta por ambos subtipos. Sucede en el 10%-20% de todos los casos primarios¹¹ y en el 1% de los no primarios.²¹ Es usualmente ocasionada por contacto sexual oral y puede variar de una leve eritema a ulceraciones difusas con exudado de la faringe posterior. La adenopatía cervical anterior dolorosa y los síntomas generales pueden estar presentes. Imita una faringitis estreptocócica y puede preceder a la aparición de lesiones genitales u ocurrir durante la primera semana de infección.¹¹
- ♦ Meningitis aséptica. Caracterizada por fiebre, rigidez de nuca, cefalea, fotofobia y líquido cefalorraquídeo con proteínas de cerca de 100mg/dl, glucosa de 40mg/dl y linfocitos de 200 a 1000/mm³; ocurre en cerca del 36% de mujeres y 13% de hombres con herpes genital primario por HSV-2 y en el 1% de los no primarios.²¹ Aunque cada vez hay mas reportes en la literatura mundial de que la meningitis aséptica se presenta con mayor frecuencia que antes en las recurrencias incluso Chambers menciona en su estudio de 1994 que las recurrencias de meningitis no necesariamente coinciden con el cuadro de herpes genital.³⁴ En otro estudio 13 pacientes con meningitis linfocítica recurrente fueron investigados por PCR para la búsqueda de VHS en LCR, 3 de los pacientes referían cuadros de herpes genital, 11 de los 13 tenían anti-VHS y DNA viral en LCR de los cuales 10 eran para el subtipo 2, uno para el subtipo1 y el otro paciente fue negativo para DNA viral en LCR pero tenía anti-VHS-2.³⁵ La meningitis, aunque pudiera pensarse lo contrario, se relaciona en mayor frecuencia con el herpes genital que con el orofacial. Los síntomas meníngeos usualmente comienzan de 3 a 12 días después que se instalaron las

lesiones genitales, el pico de presentación es de 2 a 4 días y empieza a ceder entre 36 a 72 hrs. La meningitis cursa en forma benigna. La encefalitis y las secuelas neurológicas son raras.¹¹

- Retención urinaria. Es vista en aproximadamente el 20% de los casos primarios, mas frecuentemente en mujeres que en hombres, la causa es por dolor local y en el 1% por disfunción autónoma nerviosa. La mielitis transversa es causa de retención urinaria pero esta es extremadamente rara. Ocasionalmente la retención se puede resolver al introducirse en agua tibia, sin embargo se puede requerir cateterización intermitente .¹¹
- Lesiones extragenitales. Sucede en el 26% de las mujeres en la primoinfección y en el 8% de los hombres. Los sitios mas afectados son glúteos, ingles, muslos, dedos y región periorbitario y parecen ser por autoinoculación y no por viremia.¹¹
- Sobreinfección: La vaginitis candidósica complica el curso del herpes genital en cerca del 14% de los casos y típicamente se presenta en la segunda semana de la primoinfección, aunque menos común la sobreinfección bacteriana es una complicación mas seria con síntomas y signos de eritema y edema del área ano-genital. Se han descrito sinequias labiales en mujeres con herpes genital primario severo por VHS-2 pero, afortunadamente es muy raro, estas adhesiones se resuelven de manera espontánea y raramente ameritan liberación quirúrgica.²¹

Otras complicaciones incluyen constipación, neuralgia verdadera, pérdida del tono del esfínter anal, disfunción de motoneuronas inferiores, proctitis.^{18, 22}

HERPES SIMPLE EN PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS

Las lesiones ulcerativas crónicas se consideran como marcador temprano de inmunosupresión.³⁶

En la epidemia temprana del SIDA se notó que las úlceras genitales eran mas comunes en seropositivos que en seronegativos. Hay una fuerte asociación entre la presencia de úlceras genitales, en particular las producidas por HSV y la adquisición de VIH-infección, se estima que el 60% de homosexuales con VIH-infección poseen anticuerpos para HSV-1 y el 70% o más para HSV-2. Chen y col encontró en 89% de 558 pacientes VIH(+) DNA viral por PCR en las úlceras, de estos el 51.7% eran VHS-1, 47.1 eran VHS 1 y 2 y el otro 1% tenía mas de 2 virus mezclados.³⁷ La razón por la que se contagia mas fácilmente el VIH en pacientes con VHS es por la gran superficie disponible para intercambio de fluidos infectados en ulceraciones y la presencia de linfocitos CD4 activados y macrófagos que se encuentran en el fondo de las úlceras herpéticas y que resultan un blanco para el VIH.^{11, 22} En un estudio preliminar en 1997 se reportó que la carga viral de VIH se incrementó durante las infecciones por VHS en 16 de 36 pacientes.^{38, 39}

En el caso de pacientes heterosexuales con VIH(+) el 43% de las mujeres tiene anti-VHS-2 y en hombres se encuentra en el 38%.⁴¹

En los pacientes que presentan seropositividad para ambos subtipos, las lesiones recidivantes genitales se presentan con mayor frecuencia que las genitales.¹¹ Las recidivas por VHS-2 es de 3 a 5 veces mas frecuente en pacientes VIH (+)³⁷

Las lesiones suelen ser más severas y crónicas, son mucho mas grandes y profundas, necróticas de bordes circinados que pueden medir hasta 20 cms muy dolorosas en regiones oral, facial y anogenital.⁴⁰ Incluso las lesiones pueden simular falsas neoplasias en genitales o en otras topografías como es el caso de lengua, por lo tanto en pacientes con VIH-infección y VHS-2 deberá establecerse el diagnóstico diferencial, cualesquiera que sea la topografía ³⁶

Las lesiones pueden durar meses y no es rara la sobreinfección con *Candida* y bacterias oportunistas.¹¹

La excreción viral en pacientes postransplantados de médula ósea es durante meses y en pacientes con VIH-infección indefinida.

El riesgo de diseminación viral es alto y la viremia involucrando otros órganos como el hígado suele ocurrir.

Otros pacientes inmunosuprimidos son susceptibles de desarrollar infecciones severas por el VHS, tal es el caso de pacientes desnutridos, quemados y postransplantados: las lesiones pueden diseminarse por las vías respiratorias o tubo digestivo y dar como resultado una traqueobronquitis, neumonía o esofagitis, en el caso de post-transplantados parece que están relacionadas con una supresión iatrogénica de la inmunidad mediada por células tempranamente después del evento quirúrgico.¹⁸

Los pacientes que reciben quimioterapia deben ser valorados de acuerdo a los títulos de anticuerpos para descartar mucositis.²

Los pacientes con neoplasias hematológicas y linforreticulares y niños con trastornos tímicos congénitos también pueden desarrollar una infección mucocutánea severa, crónica y progresiva.¹⁸

Cada vez se reconoce mas la infección de quemaduras por el VHS. Areas erosionadas, con cambio de color o vesiculares en quemaduras parcialmente curadas son sospechosas de infección con herpes simple y deben ser sometidas a cultivos y biopsias. En ocasiones se disemina a otras áreas cutáneas, vías respiratorias altas y bajas o vísceras.¹⁸

Los pacientes con una variedad de otros trastornos cutáneos, por ejemplo la dermatitis atópica, pénfigo, enfermedad de Darier o síndrome de Sézary pueden ser incapaces de localizar efectivamente sus infecciones, produciéndose una amplia diseminación cutánea como es el eccema herpético o erupción variceliforme de Kaposi.¹⁸

HERPES SIMPLE EN EL EMBARAZO

El 2%-3% de las mujeres se infectan con el VHS durante el embarazo. De las mujeres seronegativas al inicio del embarazo que tienen pareja sexual infectada, al final del embarazo el 13% serán seropositivas. Aproximadamente la mitad o quizá dos terceras partes de las mujeres tiene infección asintomática.⁴²

Las mujeres con cuadros clínicos previos, por lo menos presentan una recidiva clínica durante el embarazo.²¹

En E. U. A. el 30% de mujeres en edad fértil tienen evidencia serológica para el VHS-2.

En un reciente estudio, en mujeres sin antecedente de infección por VHS se encontró excreción viral asintomática en 1% de embarazadas y en el 1.4% a la hora del trabajo de parto.¹¹ Otro estudio menciona excreciones virales mas altas: en mujeres embarazadas de alto riesgo el porcentaje de ellas que excretaban en forma sintomática fue el 2.4% y de las ya conocidas portadoras de VHS fueron el 26%.²²

El herpes simple durante el embarazo se asocia a aborto espontáneo, parto prematuro, malformaciones en el producto como microcefalia, microftalmos, encefalitis, coriorretinitis y calcificaciones intracerebrales. La primoinfección materna se asocia a un mayor riesgo (20%-50%) de transmisión neonatal que los episodios recurrentes (3%-5%)

Se debe valorar cesárea en una mujer seropositiva para VHS.

La mujer con herpes genital primario durante el 1º o 2º trimestre deberá ser manejada con antivirales si hay síntomas severos. En el caso de que se encuentre en la semana 30-34 la posibilidad de completar una respuesta inmune adecuada es mínima por lo tanto se deberá prescribir aciclovir, hacer cesárea y continuar con el aciclovir durante el nacimiento. De la semana 34 a término: si hay evidencia de seroconversión y no hay lesiones se puede esperar parto vaginal, si hay lesiones habrá de realizarse cesárea. Lo ideal es tomar 12-24 hrs previas al nacimiento un cultivo para decidir.²³

Las mujeres con herpes genital primario tienen mayor excreción viral que las recurrentes por lo tanto el feto no recibe inmunización pasiva por transferencia de anticuerpos, el 50% de los niños nacen con infección por VHS cuando la madre tiene su primoinfección, mientras que en los casos recurrentes la frecuencia de herpes neonatal es del 2%-5%.⁴³

En 1997 se realizó un estudio en 23 mujeres que se encontraban en el 2º o 3º trimestre de gestación con infección VHS, solo 1 caso fue primario ocasionado por el subtipo 1, 3 casos fueron no primarios por subtipo 2 y 19 recurrentes por el subtipo 2, de todos los bebés solo uno fue pretérmino. Ninguno de los niños enfermó de VHS.⁴⁴

En otro estudio de 39 mamás de bebés con herpes neonatal, se encontró primoinfección en 13 casos de los cuales 6 fueron con el subtipo 1 y 7 con el subtipo 2, otros 20 casos fueron recurrencias, 2 del subtipo 1 y 18 del subtipo 2, 4 mamás tuvieron evidencia serológica de ambos subtipos y en los 2 casos restantes no se encontró evidencia en la madre por lo que se consideró infección postnatal.⁴⁵

Dado que durante el embarazo existe una inmunosupresión, la viremia y diseminación es factible, sin embargo solo 24 casos de hepatitis por el VHS se han comunicados desde 1969 y tan solo la mitad de ellos cursó con lesiones mucocutáneas.⁴⁶

Lo mas adecuado es practicar serología tipo-especifica en la primera visita prenatal, en el caso de que la mujer sea seronegativa y la pareja seropositiva indicar abstinencia de sexo orogenital, uso de condón y la toma de antiviral por parte de la pareja durante todo el embarazo.⁴²

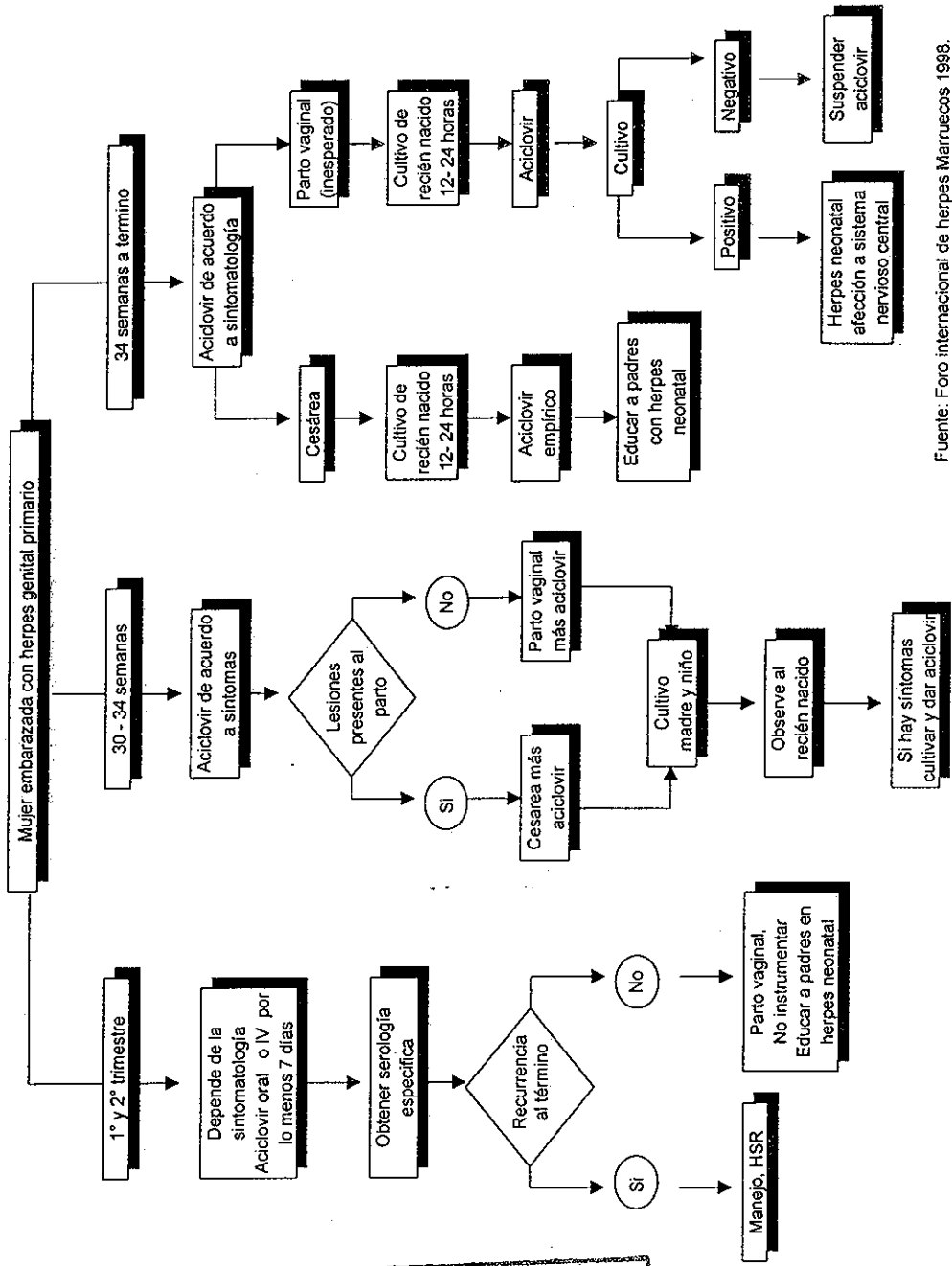
Manejo de la mujer embarazada con herpes recidivante durante el nacimiento²³

1. Examinar al iniciar trabajo de parto para valorar lesiones herpéticas
2. Si no hay lesiones esperar parto vía vaginal
3. Cultivo del bebé en las primeras 12-24 hrs
4. Evitar rutina instrumental
5. En caso de que el niño tenga cultivo positivo o que desarrolle lesiones iniciar aciclovir

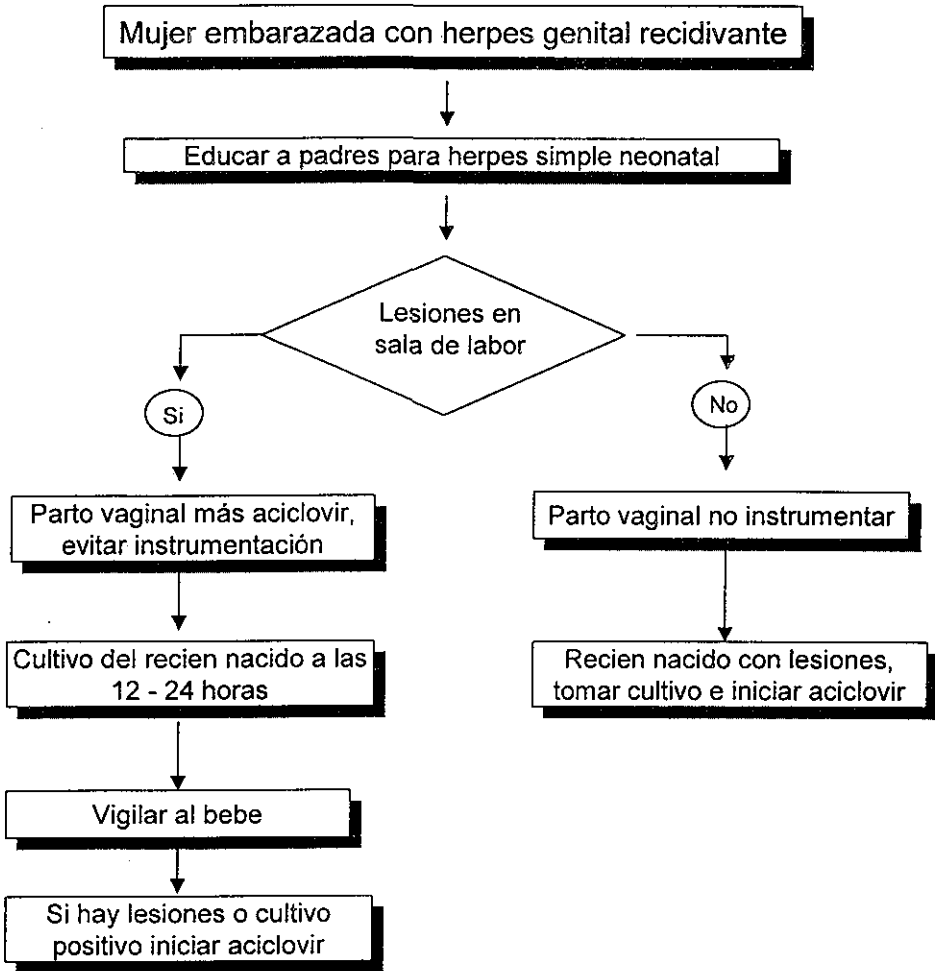
Manejo de mujer asintomática con serología positiva en embarazo y nacimiento.^{23,42}

1. Esperar parto vaginal
2. Si el niño tiene lesiones dar aciclovir
3. Evitar rutina instrumental
4. La madre y el producto no deberán ser puestos en aislamiento
5. La madre puede tocar y alimentar al seno materno al bebé

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Fuente: Foro internacional de herpes Marruecos 1998.

Algoritmo de manejo de mujer embarazada con herpes genital

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

HERPES NEONATAL

La incidencia de herpes neonatal en el Reino Unido es de 1:60 000 nacidos vivos y en los Estados Unidos de 1:1500-2200 nacidos vivos.⁴⁷

La transmisión suele ser por contacto directo con las secreciones maternas.²³

Cuatro factores han sido identificados en la transmisión vertical es decir de madre a producto:

1. El tipo de infección genital al momento del parto.
2. El paso transplacentario de anticuerpos neutralizantes y citotóxicos aminoran el efecto de adquisición de infección de bebés expuestos al virus al momento del parto.
3. La duración de la ruptura de membranas. Nahmias y col. indican que la ruptura prematura de membranas (RPM) por mas de 6 horas incrementa el riesgo de adquisición del virus por ascenso del cervix hacia el amnios.
4. Ciertas medidas tomadas durante el trabajo de parto y el parto mismo como son monitores fetales en piel cabelluda y los frecuentes tactos vaginales.³

En cuanto al tiempo de adquisición de la infección se encuentra in utero, intraparto, y postnatal.

In utero: se ha identificado en 30 niños y clásicamente corresponde a lesiones que se presentan durante las primeras 48 hrs de vida extrauterina y la presencia de IgM en el cordón umbilical. Puede ocurrir por ascenso o por vía transplacentaria. La placenta presenta necrosis e inclusiones en el trofoblasto y hay evidencia de corioamnioitis. Se ha reportado hidranencefalia, lesiones vesiculares en piel y cicatrices cutáneas.

Intraparto: es la causa del 75%-80% de los casos.

Postnatal: es la causa del 15%-20% de los casos, típicamente es por el subtipo 1, puede ser consecuencia de personal médico con herpes orofacial, por lesiones en mama a la hora de lactar y por besos de padres o familiares.³

Para la primoinfección orofacial la exposición a herpes simple de una madre con excreción viral vaginal durante el parto puede resultar hasta en el 50% de los casos en infección primaria neonatal. Las lesiones aparecen entre el 4º y el 7º día de vida extrauterina y usualmente es en sitios de trauma. La infección neonatal puede ocurrir en ausencia de lesiones cutáneas y diseminarse hacia SNC o vísceras.

CUADRO CLINICO: Se distinguen tres presentaciones:

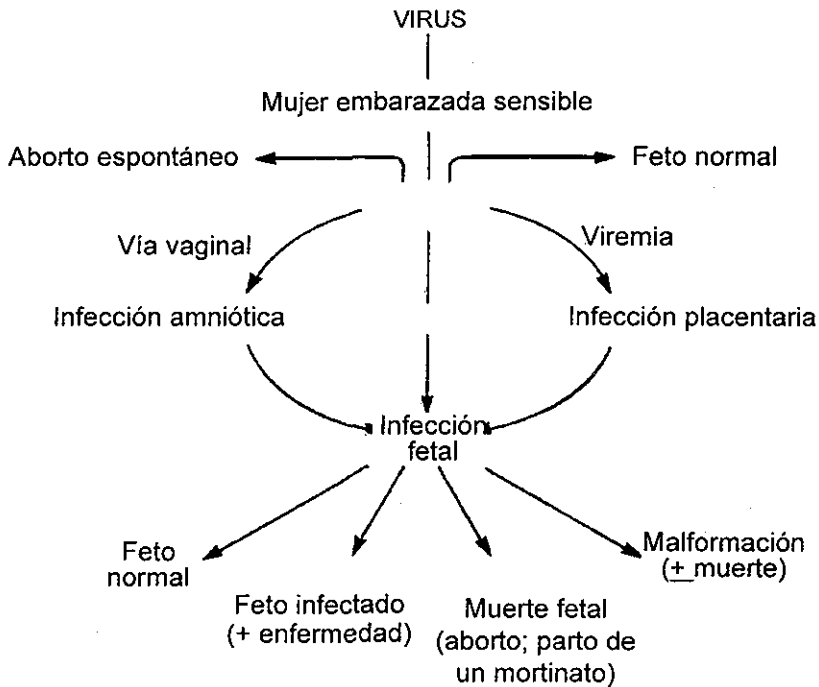
- aquellos que presentan la enfermedad localizada a piel, ojo y boca, llamado complejo SEM por sus siglas en inglés (S skin, E eyes, M mouth), en este caso existe la posibilidad de diseminación posterior
- aquellos que presentan infección central con o sin afección a piel (20%), y de los cuales el 15% muere
- aquellos niños que presentan infección diseminada que involucra múltiples órganos, incluyendo SNC, pulmón, hígado, suprarrenales, piel, ojos y/o boca, en los que el porcentaje de muerte se eleva hasta el 57%-70%.^{3, 47}

La encefalitis es un componente común en la forma diseminada y ocurre cerca del 60%-75% en todos los casos, la muerte se presenta en mas del 70%, las causas de muerte son neumonitis y coagulación intravascular diseminada. Las manifestaciones clínicas de la encefalitis son: convulsiones focales o generalizadas, letargo, irritabilidad, tremor, imposibilidad para la alimentación, temperatura inestable, fontanelas abombadas y signos piramidales.

El 50% de los niños que sobreviven presentan retardo psicomotriz, microcefalia, quistes poroencefálicos, espasticidad, ceguera, coriorretinitis y alteraciones del aprendizaje.³

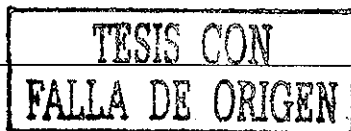
Uno de los diagnósticos diferenciales es la sífilis congénita en las formas diseminadas y en caso de niñas con lesiones vesiculares en las extremidades es con Incontinentia Pigmenti.⁴⁸

Las infecciones localizadas de la piel, ojos y/o boca se asocian con baja mortalidad, clínicamente las lesiones aparecen en el sitio de contacto con el virus durante el nacimiento, las recurrencias son posibles, el 30% de estos pacientes sufren viremia y pueden llegar a tener compromiso neurológico.³



Fuente Microbiología de Jawetz 15ª Edición

Fig 12 Flujograma de infección fetal



OTRAS LOCALIZACIONES DE HERPES SIMPLE

Panadizo herpético: Son lesiones primarias o recurrentes de herpes simple en dedo o mano, es común en personal de salud o niños que se chupan el dedo. Puede ser consecuencia o causa de herpes genital. La inoculación en dedos o manos es en áreas de piel abierta. Después de la inoculación, la primoinfección dura de 2 a 6 semanas y se caracteriza por dolor, vesículas, eritema, edema, frecuentemente acompañado por una línea eritematosa en el antebrazo y linfadenopatía dolorosa. La sobreinfección bacteriana suele ser una complicación. La progresión de una vesícula a úlcera es altamente sugestiva de herpes. La lesión se resuelve espontáneamente pero las recurrencias son frecuentes. La prevención del contacto con saliva y/o vesículas activas o las úlceras son una medida importante para los trabajadores, así como el uso de guantes de látex.²

Herpes gladiatorum: Son los casos de infecciones cutáneas y en algunos casos oculares con VHS-1, se presentan en luchadores y jugadores de rugby, es una epidemia. El modo de transmisión es contacto piel a piel. La mitad de los afectados mencionan una abrasión en el sitio de infección, los sitios mas frecuentes son: cabeza (73%), tronco (28%), extremidades (47%). En un estudio no se encontró el VHS en la saliva de los atletas por lo que se deduce que la saliva no es la fuente principal de transmisión. Lo mas recomendable es la identificación de lesiones herpéticas en atletas y la exclusión de los mismos.²

Queratoconjuntivitis herpética: Se presentan alrededor de 300,000 casos al año en los E.U.A. El cuadro clínico está dado por una úlcera corneal de forma geográfica que fácilmente se observa con la lámpara hendida, fotofobia, lagrimeo, edema de párpado, quemosis, adenopatía preauricular.³ Las lesiones en córnea tardan en curar un mes. Puede causar erosiones recurrentes en conjuntiva y cornea, si las recurrencias son frecuentes la úlcera puede profundizarse y causar ceguera por cicatrización. En Estados Unidos es la causa número 1 de ceguera por infección, el diagnóstico diferencial incluye herpes zoster, infección por adenovirus, vaccinia y conjuntivitis por clamidias.²



Foto 13 Herpes simple sacro recurrente

Herpes simple lumbosacro recurrente: ocurre en espalda baja y glúteos y se presenta en ausencia de herpes genital (solo 10% se asocia), se presenta en mayores de 40 años, cura sin cicatriz pero deja hiperpigmentación residual, los pródromos pueden confundirse con hernia de disco y es frecuente la consulta a los neurólogos, puede simular herpes zoster e impétigo.²

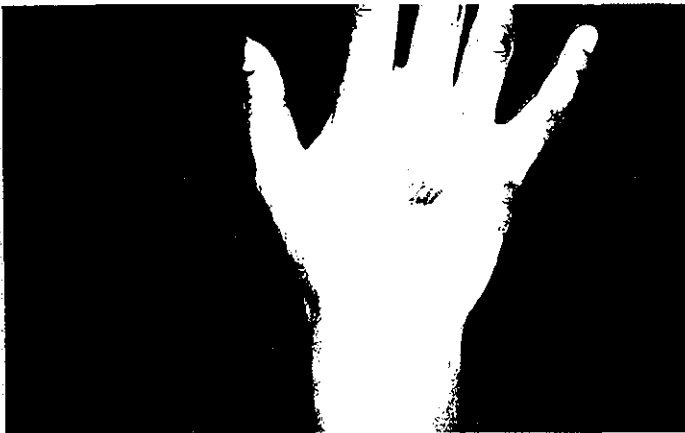


Foto 14 Herpes de la mano
Cortesía Dra. Lourdes Alonzo-Romero

Herpes de la mano: entidad reconocida desde por Adamson en 1909, hasta ahora se han descrito 79 casos, anteriormente se pensaba que era una forma primaria de infección, ahora se sabe que es debida a microtraumas y su origen lo tiene el herpes orofacial o genital por lo que para muchos autores es una variedad del panadizo herpético o bien el panadizo herpético corresponde a herpes de la mano.⁴⁹

ECCEMA HERPETICO O ERUPCION VARICELIFORME DE KAPOSI

Los pacientes con trastornos previos de la piel como son la dermatitis atópica y la enfermedad de Darier pueden desarrollar una forma de diseminación cutánea con el VHS, llamado erupción variceliforme de Kaposi. Este comienza como un racimo de vesículas umbilicadas en áreas de piel que previamente han sido afectadas por la enfermedad de base.

Clinicamente la erupción dura entre 7 y 10 días aunque en el primer cuadro puede durar mas de 2 semanas; puede asociarse a fiebre, malestar general y adenopatía. Las vesículas confluyen en grandes áreas exulceradas que frecuentemente se infectan de manera secundaria con bacterias.

Los pacientes con estos padecimientos crónicos pueden tener erupción variceliforme de Kaposi en forma recidivante sin síntomas constitucionales. Goodyear encontró que los pacientes con dermatitis atópica y erupción variceliforme de Kaposi tienen un decremento en la función de las células NK y un número disminuido de linfocitos que expresan la activación de IL-1, sin embargo los resultados no son tan significativos ya que estos también se observan de manera transitoria en los pacientes con cuadros de herpes simple.⁵⁰ Raychaudhuri encontró que un incremento en los pacientes que tienen niveles elevados de IL-4, como es el caso de los atópicos, puede diseminar la infección por VHS.

HORMONAS, VITAMINAS Y SU RELACION CON EL VIRUS DEL HERPES SIMPLE

El uso de progesterona parenteral, anovulatorios orales y el embarazo se asocian con un incremento en la excreción cervical viral. Esto es resultado del efecto directo de las hormonas en la replicación viral o en los efectos del sistema inmune para controlar la reactivación viral.

La progesterona ha mostrado inducir expresión de timidín-quinasa y aumentar la replicación del VHS en cultivos de tejido. La inmunidad mediada por células se deprime con los estrógenos y la progesterona. En animales, tanto el embarazo como la administración exógena de progesterona incrementa la susceptibilidad para la infección por el VHS. En humanos, la frecuencia de herpes genital recidivante se incrementa durante el 2º y 3º trimestre de gestación y muchas mujeres seropositivas para el VHS-1 desarrollan un primer episodio no primario durante el embarazo.

La vitamina A tiene un rol bien definido en el mantenimiento y regeneración de superficies epiteliales y en el soporte de las funciones inmunes humoral y celular. En animales con deficiencia de vitamina A, la infección ocular por VHS-1, tiene un curso mas rápido y severo, incluso se ha reportado el beneficio en la curación de lesiones herpéticas con suplementos de vitamina A. In vitro, el ácido retinoico suprime la replicación del VHS-1.⁵¹

DIAGNOSTICO DEL HERPES SIMPLE

Si bien los animales de experimentación y embriones de pollo y ratón son susceptibles a la infección con cepas de VHS, los cultivos de tejidos han reemplazado ampliamente a estos huéspedes con propósitos diagnósticos. El riñón embrionario humano primario, riñón de conejo y células amnióticas humanas permiten la replicación del VHS. Cepas celulares o líneas celulares continuas de origen diploide humano como los fibroblastos(W1-38) y los fibroblastos pulmonares embrionarios primarios(HELFI) y ciertas celulares continuas de riñón

de mono también permite la replicación, pero en menor medida. Los efectos citópatos por lo general aparecen rápidamente, en 24-48hrs si el inóculo viral es alto. Las células devienen redondeadas y se agrupan con progresión de los efectos citopáticos a toda la monocapa celular. Puede verse degeneración por tumefacción y formación de células gigantes multinucleadas, en particular con el subtipo 2.¹⁸ Debido a que la carga viral de las lesiones es mayor en las lesiones tempranas, es mejor escoger una lesión en estadio de vesícula.⁷ La sensibilidad de los cultivos disminuye si hay úlceras, puede ser aislado de vesículas y pústulas hasta en un 90% y en menos de 30% de lesiones con costra. El tiempo ideal para obtenerse muestras de cultivo es durante la primera semana en las primoinfecciones y en los 2 primeros días de las recurrencias. Para la toma, se extrae el líquido de la vesícula y la base se frota con un hisopo que no deberá contener alginato de calcio ya que destruye el VHS, se pone en medio de transporte viral y se refrigera a 4° C, así puede permanecer hasta 96hrs.¹¹

Si las lesiones son antiguas, lo mas conveniente es la toma de una biopsia.⁷

Para un diagnóstico rápido de lesiones cutáneas o mucosas, pueden prepararse frotis con material de la base de las lesiones sospechosas, fijarse con etanol o metanol y teñirse con tinción de Giemsa o de Wright. La presencia de células multinucleadas indica infección por VHS o por VVZ. Cuando se usan técnicas citológicas por ejemplo tinción cervicovaginal de Papanicolaou o tinción múltiple de Paragon, también pueden verse inclusiones intranucleares.

Alternativamente el material puede examinarse en busca de antígenos del VHS por medio de técnicas inmunofluorescentes o en busca de partículas virales con la microscopía electrónica.¹⁸ La desventaja de la técnica es que se requiere habilidad para la observación de las células gigantes multinucleadas y en lesiones cervicales solo la mitad de las citologías son positivas.¹¹

El desarrollo de anticuerpos monoclonales permite, incluso, durante periodos asintomáticos identificar el subtipo de VHS que está ocasionando la infección y aún en personas que no se sabían enfermas indica contacto con el VHS y el subtipo. Por desgracia estas pruebas (Western blot y ELISA) para la glicoproteína G1 y G2 no están disponibles ampliamente.⁷

Otras glicoproteínas de superficie viral, son detectables como son gD y gB que se encuentran en las primeras 4 semanas de infección y que no identifican subtipo porque son glicoproteínas para ambos subtipos, la gG se empieza a detectar hasta los 3-4 meses y es tipo-específica, es decir detecta VHS 1 y 2.⁵⁰

La sensibilidad de esta prueba es del 97% y la especificidad del 99%.¹¹

Los candidatos a búsqueda de serología tipo-específica de VHS:

Asintomáticos, en riesgo

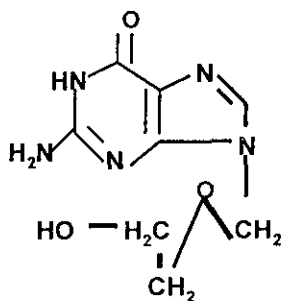
- Parejas de pacientes con herpes genital
- Personas con múltiples parejas sexuales
- Personas en riesgo de VIH
- Hombres homosexuales
- Pacientes de clínicas de E.T.S.
- Mujeres embarazadas sin historia de herpes genital
- Pacientes manejados con inmunosupresores
- Donadores de semen.⁵²

La reacción en cadena de la polimerasa examina la secuencia de nucleótidos incluyendo variaciones y rearrreglos, su lectura se lleva a cabo en 24 hrs, la técnica se puede realizar en tejido y del contenido de las vesículas, lesiones de eritema multiforme y líquido cefalorraquídeo, identifica ambos subtipos; Nahas encontró DNA de VHS en 21 de 21 muestras de Tzanck (100%), en 19 de 19 contenidos vesiculares (100%), en 19 de 22 muestras de tejido fijado (86.4%) y en 3 de 3 costras (100%).^{7,11,31,53}

La inmunofluorescencia directa (IFD), inmunoperoxidasa, ELISA tienen una sensibilidad del 70%-90%, la fijación de complemento y radioinmunoensayo solo sirven para identificar seroconversión.¹¹

La IFD se lleva a cabo en 4 hrs a 2 días. Zirn encontró la IFD y el cultivo fueron igualmente sensible para identificar el VHS (88% ambos) y concluye que la IFD es una técnica rápida, simple, sensible, específica, de bajo costo y clínicamente útil para distinguir lesiones de VHS con VVZ.⁵⁴

TRATAMIENTO DEL HERPES SIMPLE



Aciclovir

Mecanismo de acción: (1983) el aciclovir es un análogo cíclico del nucleósido natural 2'-desoxiguanosina. Para actuar debe primero trifosforilarse. La primera fosforilación está mediada por la timidín-quinasa de la célula huésped, y las tres fosforilaciones son subsecuentemente mediadas por otras quinazas celulares.

La forma trifosforilada es incorporada dentro de la replicación viral del DNA usando una DNA-polimerasa. El trifosfato de adenosin actúa como inhibidor competitivo del trifosfato de guanosina para la DNA-polimerasa pero con una inhibición preferencial por el DNA-polimerasa viral. El aciclovir actúa como un "inactivador suicida" de la DNA-polimerasa del VHS ya que la enzima "liga" una secuencia de doble nucleótidos donde el aciclovir se había incorporado.^{55,56} El aciclovir no impide la latencia y se ha demostrado que a pesar de tomarlo por largo tiempo existe excreción viral asintomática.²²

Farmacocinética: se encuentra disponible para uso tópico, oral o intravenoso. Tiene una biodisponibilidad del 15%-30%. La vida media después de una dosis intravenosa es de 3 hrs en paciente con función renal normal. La farmacocinética en prematuros es idéntica a la de los adultos. El nivel en LCR es del 50% comparado con el plasma y en la piel es del 20% aproximadamente.⁵⁷ La excreción es predominantemente renal, resultando hasta de 20 hrs en el caso de insuficiencia renal. Casi el 60% de la droga es removida por hemodiálisis.⁵⁵

Ensayos clínicos: HERPES GENITAL. El aciclovir IV a dosis de 5mg/kg cada 8 hrs en herpes genital primario disminuye marcadamente el dolor, la excreción viral, la formación de nuevas lesiones y el tiempo de curación, la dosis oral de 200mgdía/5 veces respetando el sueño funciona de la misma manera. Wald en 1994 demostró que mas de 1 gr de aciclovir por vía oral no modifica las recurrencias y si se presentan efectos secundarios mas severos.⁵⁸ La aplicación tópica del medicamento no modifica el cuadro y esto puede ser debido al vehículo que se utiliza en las preparaciones. En contraste, el uso de aciclovir para supresión de herpes simple recidivante(este se define como 6 o mas brotes al año) tiene dosis que van desde 400mg a1000 mg por día en distintos regímenes, pero parece que las dosis fraccionadas en mas de 2 tomas funcionan de mejor manera que las monodosis.²¹ Los porcentajes de tiempo libre de recurrencias varía de 65% a 80%, con mas del 90% de disminución en los cuadros. Dosis de 400 mg 2 veces al día muestran una reducción en la frecuencia de las recurrencias cuando se usa mas de 2 años. Una sola dosis de 800mg también resulta benéfica, no así las dosis semanales. Los efectos del aciclovir en excreción asintomática no se modifican y por lo tanto la transmisión sigue presente durante los periodos de profilaxis. Las dosis hasta por 5 años no han mostrado toxicidad o eficacia reducida en el huésped no inmunocomprometido, Baker reporta en un estudio de 1100 pacientes la disminución global de 12.9 recurrencias a 1.7 durante el primer año a dosis de 400 mg VO cada 12 hrs y hasta de 0.8 en el 5º año de tratamiento a las misma dosis.⁵⁹ Lo mas apropiado es iniciar con 200 mg 3 veces al día pero, lo mas conveniente es individualizar los casos. La seguridad del

aciclovir durante el embarazo no ha sido establecida y solo se recomienda en los casos en que la vida esté en peligro como en enfermedad diseminada y encefalitis, sobre todo en el tercer trimestre cuando el riesgo es elevado para el producto⁵⁵ sin embargo no hay evidencia sustancial que indique que tomar aciclovir durante las recurrencias disminuya los episodios y por lo tanto el riesgo de contagiar al producto, durante el parto se maneja en forma diferente por el intercambio de fluidos.⁶⁰

OROFACIAL. En un grupo de niños con gingivostomatitis tratados con aciclovir por 5 días, el dolor y la sialorrea disminuyó en forma importante sin embargo el curso clínico de las lesiones no se modificó. El tratamiento de las recurrencias con 200-400 mg 5 veces al día proporciona una disminución en la excreción viral pero el beneficio clínico es mínimo. La profilaxis y la instauración de tratamiento temprano es benéfico en pacientes que presentan eritema multiforme y erupción variceliforme de Kaposi.⁵⁵

HERPES NEONATAL. La dosis es de 10 mg/kg cada 8 hrs IV. A pesar del paso del aciclovir por la placenta, el fallo en evitar el herpes neonatal en un producto de una madre infectada puede ocurrir. Hasta ahora continúa siendo un debate el uso profiláctico en un bebé de madre infectada.⁵⁴ En bebés que tienen el complejo SEM, la dosis de 300mg/m² 2-3 veces al día previene recurrencias.⁶¹

ENCEFALITIS. La dosis es de 10 mg/kg cada 8 hrs IV por 10 lo menos días. A pesar del tratamiento con el aciclovir la mortalidad es del 19% y los pacientes siguen quedando con secuelas. En los neonatos la encefalitis puede recurrir por muchos meses y el aciclovir oral ha dado buenos resultados en la profilaxis.⁵⁵

ENFERMEDAD OFTÁLMICA. En las queratitis superficiales se pueden utilizar preparaciones tópicas pero el riesgo de profundización de la infección incluyendo queratitis estromal, queratouveítis y uveítis. requiere el uso sistémico a dosis de 200mg 5 veces al día.⁵⁵

EL HUÉSPED INMUNOCOMPROMETIDO. La dosis es de 250mg/m² cada 8 hrs IV o 400 mg 5 veces al día vía oral por lo menos durante 2 semanas. Muchos estudios mencionan la disminución en los rangos de curación de pacientes inmunocomprometidos tratados con aciclovir.⁵⁵ En 83 pacientes postransplantados , seropositivos para el VHS-1, de médula ósea se encontró, a pesar de estar tomando aciclovir, se encontró una excreción viral del 2.9%.⁵⁶

Resistencia antiviral. Los pacientes inmunocomprometidos frecuentemente hacen resistencia al uso del aciclovir por una mutación en la producción de la timidín-quinasa del huésped, enzima responsable de la fosforilación hacia su forma bioactiva.^{21,22} En pacientes inmunocompetentes se ha encontrado resistencia por el uso indiscriminado.⁵⁵ Pereira menciona 3 mecanismos para la resistencia del aciclovir:

Las mutaciones pueden ocurrir en el gen de la timidín-quinasa, resultando en el paro prematuro de un codón, esto ocasiona que haya una delección genética o bien una producción defectuosa de la enzima.

Mutaciones pueden alterar la enzima de tal manera que el sustrato específico sea alterado como la desoxiguanosin trifosfato.

En forma rara, las mutaciones pueden ocurrir en la DNA-polimerasa.⁷

Toxicidad: Se ha asociado deterioro renal reversible cuando las dosis IV son muy altas, probablemente sea debido a la formación de cristales. La neurotoxicidad es un efecto raro pero muy bien descrito, la sintomatología incluye desorientación, alucinaciones, delirio, tremor, mioclonías, convulsiones.⁵⁵ No hay reportes de toxicidad por vía tópica.²²

Valaciclovir

Mecanismo de acción: es un ester valina del aciclovir, es una prodroga que se convierte en aciclovir después de su administración oral por medio de la L-valina hepática.^{57,62}

Farmacocinética: La vida media del valaciclovir es igual que el aciclovir de 2.5-3.3 hrs pero sus niveles plasmáticos son mas altos que el. Su biodisponibilidad es del 54% y gracias a ello la frecuencia de las dosis es de cada 12 hrs. La dosis para la primoinfección genital es de 1 gr dos veces al día.⁶²

Ensayos clínicos: Bodswort en 1997 reporta el beneficio del valaciclovir en pacientes con herpes genital recidivante a dosis de 500mg a 1 gr cada 12 hrs por 5 días, la ventaja de la droga sobre el placebo fue de 31% vs 21%.⁵⁹ La terapia crónica supresiva del aciclovir se ha llevado de 4 meses hasta 10 años en pacientes con 6 o mas brotes de herpes genital por año, la mejoría se reporta de 95%-85% con dosis de 500 mg cada 12 hrs.⁶²

Toxicidad: Se ha reportado púrpura trombocitopénica trombótica.⁷

Famciclovir

Mecanismo de acción: es la prodroga oral del penciclovir. La conversión ocurre en el hígado e intestino por desacetilación y oxidación. El modo de acción es similar al aciclovir, pero su efecto antiviral es mas prolongado probablemente porque la vida media del trifosfato de penciclovir es mas larga.⁵⁷

Farmacocinética: La biodisponibilidad es del 77%, la vida media es de 20 hrs en VHS-2, la dosis de administración varían de 500 mg cada 8 hrs durante 7 días a 125mg, 250mg, 500 mg cada 12 hrs^{56,61}, Mertz encontró que 125 mg por día por 4 meses disminuye las recurrencias.⁶³

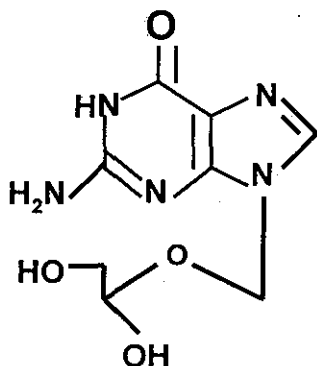
Indicaciones: La indicación número 1 es la infección por el virus de Epstein-Barr. En herpes zoster y actualmente en paciente con SIDA resistentes al aciclovir.⁵⁷

Toxicidad: No se ha reportado en humanos.⁵⁷

Penciclovir

Mecanismo de acción: El famciclovir por vía oral es rápidamente convertido en penciclovir

Farmacocinética: Tiene una biodisponibilidad del 77%. La vida media es de 10hrs y 20 hrs en células infectadas por el VHS-1 y 2 respectivamente. Comparada con aciclovir es mas potente y mas estable por lo que tiene un efecto antiviral prolongado dentro de la célula.⁶¹



Ganciclovir

Mecanismo de acción: La 9-(1,3-dihidroxi-2-propoximetil) guanina es otro nucleósido análogo, difiere del aciclovir por un grupo hidroximetil en la posición 3' del lado de la cadena acíclica. El mecanismo de acción no es bien conocido, la forma activa inhibe la síntesis del DNA a dos niveles: inhibiendo la DNA-polimerasa e induciendo una terminación prematura de la cadena por la incorporación activa al DNA viral recientemente sintetizado. Como otros análogos nucleósidos, su forma activa es un trifosfato.⁵⁷

Farmacocinética: la biodisponibilidad oral es menor al 5%, por lo tanto se administra únicamente por vía IV. La vida media es de 4.2 hrs, la excreción es puramente renal por lo tanto se debe ajustar en insuficiencia. Es hemodializable. Se puede aplicar intraocular. Cruza la barrera hematoencefálica.^{56,57}

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Indicaciones: La principal indicación es la retinitis por citomegalovirus. Los pacientes con SIDA que han desarrollado resistencia al aciclovir responden al uso de esta droga.

Toxicidad: La neutropenia reversible es lo mas común. La trombocitopenia ocurren en el 19%, este efecto se ve mas frecuentemente en los pacientes inmunocomprometidos. El 10% presentan confusión, convulsiones, pensamiento anormal y psicosis. La dosis equivalente humana en animales de experimentación ha resultado en azoospermia.⁵⁶ La zidovudina y el ganciclovir no deben ser coadministrados por la sinergia en el efecto mielosupresor.⁵⁷

Foscarnet

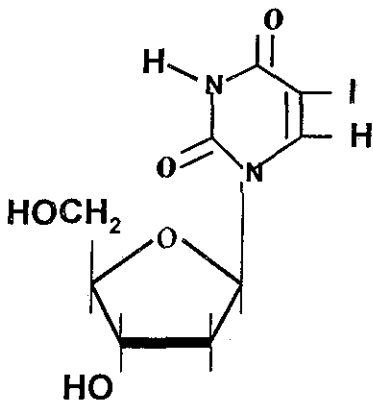
Mecanismo de acción: es un análogo inorgánico pirofosfato. Actúa produciendo una inhibición totalmente reversible de la DNA-polimerasa viral, mas específicamente, la droga bloquea competitivamente el sitio de enlace pirofosfato de la DNA-polimerasa, previniendo el encaje de desoxiadenosin trifosfato.⁵⁶

Farmacocinética: la excreción es 80% renal, la acumulación ocurre en insuficiencia. La mayoría del remanente de la droga se deposita en hueso, probablemente por ser un fosfato inorgánico. El LCR tiene concentraciones de 13%-68% de los valores plasmáticos, esto limita su uso en infecciones en SNC. La biodisponibilidad oral es del 17%.⁵⁶

Ensayos clínicos: su uso en pacientes resistentes a aciclovir en pacientes con SIDA está basado en que a diferencia del aciclovir, el foscarnet no utiliza la timidín-quinasa, enzima que sufre alteraciones en los pacientes con SIDA y motivo por el cual tales pacientes hacen resistencia al aciclovir. La dosis empleada es de 40-60mg/kg cada 8 hrs durante 21 días para la primoinfección y para la supresión la dosis es de 40mg/kg/día. En caso de pacientes resistentes a foscarnet, el uso combinado de aciclovir y foscarnet ha dado buen resultado.⁵⁵

Toxicidad: el mas importante efecto es el daño renal, usualmente reversible, sin embargo el paciente debe estar bien hidratado para que el daño no progrese, especialmente en pacientes con uso de drogas nefrotóxicas concomitantes. El mecanismo exacto se desconoce pero la droga puede ocasionar necrosis tubular aguda, nefritis intersticial y nefropatía por cristales. La anemia es la complicación hematológica mas común(20-50%), con menor frecuencia puede ocurrir trombocitopenia y neutropenia. Se ha documentado cambios en el calcio sérico, lo mas común es que se eleve en forma leve y transitoria. El eritema pigmentado fijo es la alergia mas frecuente reportada sobre todo a nivel de mucosas. Las convulsiones pueden ocurrir en pacientes con daño renal. Entre el 20-30% de los pacientes experimentan nausea, vómito, diarrea y dolor abdominal. El foscarnet también puede ocasionar elevación leve de las enzimas hepáticas, alteraciones en los electrolitos séricos particularmente el magnesio, cefalea, alucinaciones, trastornos neurológicos transitorios, fatiga, malestar general. ⁵⁵

Idoxuridina

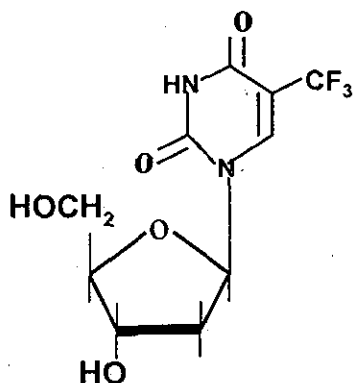


Mecanismo de acción: La 5-Yodo-2'-dosoxiuridina fue sintetizada en 1959, tiene efecto inhibitorio en casi todos los virus. La Idoxuridina se parece a la timidina y es fosforilada a la forma trifosfato dentro de la célula, esta forma se reincorpora al DNA recientemente sintetizado y bloquea el funcionamiento normal por la molécula de DNA estructuralmente frágil e inestable. ⁵⁷

Farmacocinética: Está disponible en ungüento(0.5%) y gotas(0.1%), la dosis es de 1gota cada hora en el día y 2 por la noche, una vez que aparecen los signos de mejoría las gotas son cada 2 hrs durante el día y cada 4 durante la noche. ⁵⁷

Indicaciones: la indicación es queratitis herpética y lesiones orofaciales específicamente labial. ^{57,64}

Ensayos clínicos: El IDU al 15% en dimetilsulfóxido (DMSO) en forma tópica ha mostrado disminución del dolor en lesiones labiales. ⁶⁴



Trifluoridina

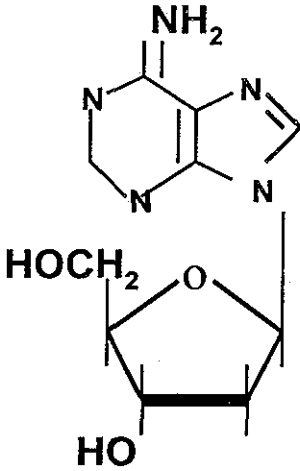
Mecanismo de acción: La 2'-desoxi-5-(trifluorometil) uridina es un desoxinucleósido pirimidina trifluorinado. Su mecanismo de acción no es completamente conocido; simplemente la droga es trifosforilada a la forma trifosfato, la cual se incorpora al DNA recientemente formado y bloquea la replicación viral. ⁵⁷

Farmacocinética: está disponible en solución al 1%, la dosis es una gota cada 2 hrs durante el día, no excediendo de 9 gotas, hasta la reepitelización corneal, posteriormente continuar con 1gota cada 4 hrs durante el día, con el mínimo de 5 gotas al día por 7 días. ⁵⁷

Indicaciones: queratoconjuntivitis primaria y recurrente por VHS-1 y 2. En algunos casos de resistencia a IDU y vidarabina. ⁵⁷

Ensayos clínicos: Se ha aplicado combinado con interferón en pacientes de SIDA.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN.



Vidarabina

Mecanismo de acción: La 9-beta-D-arabinofuranosiladenina es un análogo orgánico del nucleósido purínico adenosina que interrumpe la síntesis de DNA viral.

Farmacocinética: está disponible en ungüento oftálmico al 3%. Es superior al aciclovir en infecciones por herpes simple⁵⁷

Indicaciones: una de las primeras drogas antiherpes aprobadas en forma sistémica, dada su toxicidad ya no se usa esa vía⁵⁷

Toxicidad: es una droga altamente neurotóxica por eso no se usa en forma sistémica⁵⁷

Cidofovir (HPMPC) (S)-1-(3 HIDROXI-2 FOSFONILMETOXIPROPIL)CITOSINA

Mecanismo de acción: Es un inhibidor de la DNA-polimerasa que no depende de la timidin-quinasa para su fosforilación, es un fosfonato nucleósido acíclico

Farmacocinética: El ingreso del cidofovir a la célula es rápido, los metabolitos intracelulares tienen una vida media extremadamente larga, en cultivos de tejido previamente tratado con la droga puede mantener el efecto antiviral hasta por 1 semana.⁶⁵

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Indicaciones: Herpes simple orofacial y genital, primoinfecciones y recurrencias. Se aplica en forma tópica diaria y parenteral. La presentación es en gel al 0.3% y 1% (Forvade).⁷ En retinitis la dosis es de 3-5mg/kg IV cada tercer semana o intravitreo 20 microgramos en DU en cada ojo.⁶⁶

Ensayos: en animales de experimentación ha tenido excelentes resultados, por vía intraperitoneal, intracutánea, vaginal e intravitreo.⁷ En humanos ha tenido excelentes resultados en pacientes con SIDA, en forma tópica y sistémica.

Toxicidad: Se presenta solamente por vía sistémica, la nefrotoxicidad consiste en proteinuria (12%), creatinina elevada (5%), se reporta neutropenia en el 15%. La administración concomitante de probenecid y la hidratación con solución salina al 0.9% disminuyen los efectos tóxicos.⁶⁵

Interferón alfa: Cardamakis aplicó a 97 mujeres que tenían 5 o mas recidivas genitales en el ultimo año IFN-alfa-2-alfa (3x10⁶) UI por vía SC 3 veces a la semana por 4 semanas, repitiendo el esquema a los 3 y 6 meses y encontró que los días de curación disminuyeron de 8.5 a 2.5 días y el número de recurrencias bajó de 7.64 a 2.64 x año.⁶⁷

Interferón beta: El beta-interferón aplicado en forma tópica muestra un acortamiento en el periodo de curación y disminuyó las recurrencias en un estudio de 2 años. El beta-interferón adicionado con el nonoxinol-9 ha mostrado una disminución en la excreción viral, disminución en la formación de las nuevas lesiones, disminución de la sintomatología y alargamiento en el tiempo de las recidivas²², Glezerman encontró que a dosis de 4 veces al día en gel (2x10⁴ UI por presentación) por 10 días, el número de recurrencias disminuye.⁶⁸

Factor de transferencia: Se ha aplicado en forma oral y en forma parenteral (SC) con buenos resultados, los efectos que produce son un incremento en la migración

de leucocitos y mejoría de la respuesta inmune celular, lo que se refleja en un decremento en el número de recidivas.^{67,69,70,71}

Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos: se aplicó a un grupo de mujeres con herpes genital recidivante que no respondieron a ninguna terapia, 300mg/día SC durante 6 días con lo que desaparecieron las lesiones.⁷²

VACUNAS

Desde 1924 han sido desarrolladas por lo menos 50 diferentes vacunas de VHS, en un intento por prevenir la adquisición de la enfermedad o modificar la frecuencia y severidad o recurrencias. La autoevaluación subjetiva era tomada como evaluación final y no había separación de los grupos VHS-1 y 2, además no tenían el beneficio de los modelos animales.

El efecto placebo es especialmente bueno en el herpes simple.

La historia natural y los patrones de recurrencia entre ambos subtipos son diferentes.

A pesar de las fallas de las vacunas pasadas, muchas líneas sugieren que las vacunas jugarán un rol importante en el manejo del VHS.

De todas las vacunas, las mas prometedoras son las basadas en las glicoproteínas virales recombinantes gB y gD. Estas proteínas son esenciales para la infección y son el blanco principal de ataque inmunológico. Las vacunas basadas en proteínas recombinantes poseen ciertas ventajas sobre las elaboradas con virus muertos o atenuados: el producto final puede ser estandarizado y su producción no es tan cara en grandes cantidades y lo mas importante, la vacuna no contiene DNA. Las glicoproteínas solas son inmunógenos débiles y el adyuvante usado es importante para inducir una respuesta inmune completa.

El adyuvante completo de Freund (*Mycobacterium tuberculosis* muertos en una emulsión de agua en aceite) con gB2 y gD2 induce una respuesta inmunoprotectora en animales de experimentación. Desafortunadamente este adyuvante es pleotóxico en efectos colaterales y no es conveniente para su uso humano. En un estudio controlado con placebo comparando gD2 en aluminio y aluminio solo, encontraron que los pacientes que recibieron vacuna tuvieron una *reducción virológica confirmada durante las recurrencias*.⁷ Straus aplicó gD2 100 microgramos en aluminio a 98 pacientes a los 0 y 2 meses, el seguimiento a un año reveló que las recurrencias habían disminuido.⁷³

Las glicoproteínas gB2 y gD2 recombinantes en un nuevo adyuvante emulsionado, MF59, contiene escualeno, sorbitan trioleato, polisorbato 80, induce anticuerpos neutralizantes en forma significativa y una respuesta de células T. Straus en 1997 realizó un estudio con vacuna del VHS-2 recombinante de gB y gD en MF59 y se comparó con la aplicación sola de MF59, las aplicaciones fueron a los 0, 2, 12 y 14 meses, el seguimiento fue a 18 meses encontrando, en ambos grupos, una disminución en la sintomatología pero no en la recurrencias.⁷⁴

En ratones, la fusión del gen gD1 y el gen de IL-2 humana produce una proteína híbrida recombinante que es altamente inmunogénica sin la adición de ningún adyuvante. Haciendo una deleción de gH al VHS-2 se logra completar un ciclo de replicación viral en células normales, se estimula la inmunidad humoral mediada por células induciendo una protección para los cuadros primarios en pacientes seronegativos y hay una disminución en las recurrencias de cuadros por virus salvajes del VHS-2.⁷⁵

Ha sido considerable el trabajo para el uso de vacunas recombinantes con vectores virales vivos, aquí la gB o la gD son insertadas a un virus no patógeno, el cual es entonces introducido al huésped. El virus de la vaccinia es el virus acarreador mas común, en ratones se ha encontrado que la forma recombinante induce protección durante largos periodos. La vaccinia por sí sola no es inocua, en

pacientes inmunodeprimidos ocasiona la enfermedad y en pacientes inmunocompetentes se le ha asociado con severas complicaciones como encefalitis y eccema vaccinatum, en pacientes previamente vacunados con vaccinia, la nueva aplicación resulta en una disminución de producción de antígenos del VHS y una débil respuesta inmune.

Las vacunas que usan virus vivos atenuados inducen una respuesta inmune extensa y por largo tiempo.⁷ Mastrolorenzo usó vacuna de virus tipo 1 y 2 muertos en 142 pacientes, encontrando una disminución de 65.11+-31.64 a 11.59+-15.3 en días-enfermedad, comparado con aciclovir los cuadros disminuyeron de 71.86+-32.5 a 30.4+-17-49 días, es decir, hubo en efecto benéfico comparado con aciclovir.⁷⁶

ESTIMULACION INMUNOLÓGICA INESPECÍFICA

La timomodulina disminuyó la replicación viral y prolongó el periodo de latencia en un grupo de 75 pacientes, la aplicación se llevó a cabo en forma tópica al 0.04% cada 3 hrs.⁷⁷

El Imiquimod es una imidazoquinolinamina que actúa como un inductor de citosinas particularmente IFN alfa y factor de necrosis tumoral (FNT), en animales de experimentación la respuesta ha sido con una marcada de recurrencia.⁷

Con respecto a biológicos, su uso ha sido extenso e injustificado, con resultados muy variables, se han usado vacunas de Salmonella tiphimurium recombinante, de virus de la varicela-zoster en la cual se menciona la expresión de superficie del gen de la glicoproteína gD.⁷⁸ Otras vacunas que se han usado son la vacuna de la viruela con virus vivos y "muertos", la aplicación del bacilo de Calmette-Guerin con resultados de BCGosis y BCGitis y sobre todo, en nuestro país, el uso indiscriminado y diseminado de la vacuna SABIN, con resultados previos de Tager⁷⁹ y Macotela⁸⁰, ambiguos. Se aplica de una manera empírica en cuanto a tiempo de aplicación, dosis e intervalo. La vía de administración es otro punto

importante a tratar ya que hay Médicos que han utilizado dosis que varían de una gota, 10 gotas, un frasco, intralesional o tópica, diluidos en agua y con los mas diversos "vehículos" pretendiendo mejorar la absorción.

OTROS TRATAMIENTOS

Hierbas chinas: disminuye la progresión de la enfermedad, disminuye el eritema y/o vesículas y acorta el período de lesiones recurrentes severas.⁸¹

Propranolol: en ratones, aplicado en forma subcutánea durante 3 días, evitó la replicación en la córnea y en el nervio trigémino.⁸²

Acido ascórbico (Ascoxal): Hovi realizó un estudio controlado con placebo en pacientes de herpes simple labial y encontró que disminuye los días de curación comparado con el placebo así como la sintomatología.⁸³

Rhus Javanica: potencia la actividad del aciclovir in vitro e in vivo, Nakano realizó un estudio en cobayos infectados por HSV-2 vaginal, los hallazgos fueron una disminución en la severidad y/o frecuencia de las lesiones, la conclusión fue que el rhus javanica puede preservar la eficacia del aciclovir por una reducción en su uso.⁸⁴

Sulfato de Zinc: en países Europeos el gel Virudermin ha mostrado disminuir la sintomatología, acelerar la curación de las lesiones y no tener efectos colaterales.⁸⁵

Contraceptivos: su uso ha cobrado auge en los últimos 10 años ya que se ha descubierto que el nonoxinol-9 inactiva el VHS y disminuye los riesgos de otras enfermedades de transmisión sexual, sin embargo ofrece muchos efectos secundarios tales como irritación vaginal, disminución de la flora vaginal normal y cambios en el pH que puede propiciar otras infecciones bacterianas o micóticas el

PSSS o poliestireno sulfonado al 5% previene la adherencia microbiana por bloqueo competitivo de los polimeros sulfatados o polisacáridos sin los efectos secundarios del nonoxinol.⁸⁶

n-Docosanol: es un alcohol saturado que tiene un carbono en la posición 22. Se le atribuye actividad inhibitoria de la replicación viral. Habemma reporta disminución en los días de curación y un alargamiento del periodo de las recurrencias.⁸⁷

Otros tratamientos empleados han sido la Rivabirina y el isoprinosine con resultados variables,^{88,89} el timol al 4%, eter, cloroformo, gluteraldehido al 2% buferizado con HCO₃, ácido fosfonoacético al 2%, esteroides, sulfadiazina de plata, dinitroclorobenceno, yodopovidona, levamisol, polvos de neomicina, hiposulfito de sodio, salicilato de sodio, sulfato de zinc, azul de metileno, alcohol resorcinado o alcanforado, sales de litio, espíritu de alcanfor, mentol y alcanfor en pomadas, miel, leche, borax, veneno mocasín 0.2cc en una dilución de 1:3000 por vía SC semanalmente, rojo neutro al 0.1% con la posterior aplicación de luz fluorescente cada 15 minutos.⁹⁰

INMUNOPROFILAXIS INESPECÍFICA CON ANTICUERPOS HETEROLOGOS

FUENTE	NO. PTES.	ANTIGENO	RESPUESTA %			
			<Recurrencias	Mejoría	sin cambio	Peor
Kern/Schiff (1959)	34	virus de la viruela vivo		* 67%		* 33%
	23	virus de la viruela muerto		* 52%		* 48%
Tager (1974)	23	Vacuna Sabin		* 74%		* 26%
Anderson(1974)	15	BCG	53%	27%	20	0%
Bierman (1976)	38	BCG	21%	42.1%	34.2	2.6%
Macotela (1979)	50	Vacuna Sabin		*50%		50%
Hippman (1992)	109	BCG	19% sin enfermedad por 3 años y el 9% a 6 años			

* solo se reportó la evolución como mejoría y peor

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ASPECTOS PSICOSOCIALES DEL HERPES SIMPLE GENITAL

Se reporta que tan solo se conoce una cuarta parte de los pacientes afectados de herpes genital, las otras tres cuartas partes no acuden por diferentes causas a consulta, sobre todo por el estigma social que esto implica, en la mayoría de los casos los cuadros no suelen ser tan severos como la sensación de culpa y malestar social, en una encuesta que se realizó en estudiantes las respuestas a como se sentirían si tuvieran herpes genital las respuesta incluyeron "mala suerte", "castigo divino", "no es gran problema" y en cuanto a como afectaría a las relaciones *interpersonales* la mayoría dijo que se sentiría muy deprimido, sin embargo cuando se habló de una vacuna preventiva el 40% respondió que si se la aplicaban, el 19% dijo no y el resto no estaban seguros, la principal objeción para la aplicación fue el costo.⁹¹

PREVENCION

1. Durante los brotes, lo mejor es la abstinencia sexual
2. El uso del condón está indicado durante toda la vida sexual activa ya que la mayoría de los contagios sucede a partir de contacto sexual con parejas asintomáticas
3. Debido al riesgo que representa la primoinfección en la mujer embarazada, deben ser evaluados en forma escudriñante la paciente y su pareja
4. Los niños recién nacidos deberán ser evaluados en forma especial por un neonatólogo
5. La mejor prevención resulta en la monogamia
6. En caso de herpes orofacial la identificación de pacientes, sobre todo en guarderías o escuelas debe ser llevada en forma muy cuidadosa
7. Si existe un evento relacionado con los brotes, este, en lo posible, deberá evitarse

VACUNA SABIN

INTRODUCCIÓN

La meta de la inmunización en cualquier huésped, es la prevención de la enfermedad. La meta de la inmunización de las poblaciones es la erradicación de la misma. La inmunización ha contribuido con algunos avances espectaculares en la salud del mundo. Las inmunizaciones durante la infancia, y en algunos casos durante la vida adulta, se han aceptado como parte del cuidado rutinario de salud. El empleo de las vacunas se basa en el hecho de que la enfermedad infecciosa induce la producción de inmunidad de tipo humoral o celular, que sirve para curar la enfermedad y que, por otra parte, deja células de memoria que reaccionan rápida y activamente ante un nuevo ataque por el mismo agente.

La inmunización puede ser activa, en la cual se administra un antígeno (por lo general, agente infeccioso o toxinas modificadas), lo que ocasiona una producción activa de mediadores de la inmunidad. Inmunización pasiva en la cual se administra suero que contiene anticuerpos o células sensibilizadas preformadas, para producir protección pasiva en el receptor.

La inmunización activa provoca la producción de anticuerpos dirigidos contra el agente infeccioso o sus productos tóxicos; también puede iniciar respuestas celulares mediadas por linfocitos y macrófagos.

Los anticuerpos protectores mas importantes son:

1. aquellos que inactivan productos bacterianos solubles tóxicos (antitoxinas),
2. facilitan fagocitosis y digestión intracelular de bacterias (opsoninas),

3. interactúan con los componentes del complemento sérico para dañar las estructuras virales o bacterianas y por lo tanto prevenir la replicación viral por medio de anticuerpos neutralizantes.
4. actúan impidiendo la fijación a las mucosas (antiadhesinas). Los antígenos reaccionan con los anticuerpos en sangre y líquido extracelular, y en las mucosas.⁹²

Los anticuerpos no pueden alcanzar con rapidez los sitios intracelulares en la infección, donde tiene lugar la replicación viral; sin embargo, son efectivos contra muchas enfermedades virales en dos formas:

1. al interactuar con el virus antes de que ocurra la penetración intracelular inicial,
2. al prevenir que el virus que se replica localmente, se disemine desde el sitio de entrada hasta un órgano blanco importante, como en la diseminación del poliovirus a partir del aparato digestivo hasta el SNC. Los linfocitos que actúan solos y anticuerpos que interactúan con células linfoides o con células monocíticas efectoras K, también pueden reconocer cambios en la superficie de células infectadas con virus y destruir células "ajenas" infectadas.⁹²

El agente que se utiliza para la inmunización activa se denomina "antígeno" o "vacuna". Puede estar constituido por:

- virus vivos atenuados,
- bacterias o microorganismos vivos.
- producto bacteriano inactivado
- un componente específico único de la bacteria.
- un segmento recombinante de DNA^{92,93}

PELIGROS CLINICOS DE LAS VACUNAS VIVAS

Debido a su potencial para la infección en el feto, no se deberán dar vacunas vivas a una mujer embarazada, a menos que exista un riesgo inmediato por ejemplo una epidemia de poliomielitis. Las vacunas vivas no se pueden aplicar a pacientes inmunodeprimidos ya que se puede presentar la enfermedad. Los enfermos con hipogammaglobulinemia pura sin defecto en la inmunidad celular, casi siempre toleran bien las vacunas virales, pero tienen un riesgo de 10,000 veces mas de complicaciones paralíticas por millón de aplicaciones, en parte por la reversión frecuente a la virulencia de la cepa atenuada de poliovirus vivo, tampoco se deberá dar a los familiares que vivan en la misma casa del paciente. Debido a que el paso a través del tubo digestivo en ocasiones provoca reversión de la vacuna oral de poliovirus atenuado (en particular tipo 3) a neurovirulencia, a veces se presenta enfermedad paralítica en los receptores o, rara vez, en sus familiares no inmunizados en especial los adultos.⁹³

El éxito de esta vacuna para prevenir la diseminación de la infección natural, ha ocasionado la paradoja de que, en la actualidad, la vacuna es responsable de una gran fracción de los pocos casos de poliomielitis paralítica que se encuentra cada año en los E. U. A.; las mayores ventajas de la vacuna viva (Sabin), que apoyan su uso a pesar del pequeño riesgo de parálisis, son la facilidad de administración y respuesta inmunitaria mas durable. Las vacunas para la poliomielitis son dos: la vacuna oral viva atenuada (Sabin), utilizada en los E. U. A. y en muchas otras partes del mundo, es barata, efectiva y se administra con facilidad, la infección que provoca parálisis se presenta en 1:7000,000 de receptores ya sean inmunodeficientes o miembros de la familia. La vacuna del virus muerto (Salk) también es efectiva para abolir la polio, en particular en su nueva forma "aumentada". Requiere de inyección y da una inmunidad mas corta pero no tiene el riesgo de producir parálisis en los familiares.⁹²

HISTORIA DE LA VACUNA SABIN

La vacuna oral de la polio no es como otras vacunas virales, la diferencia no estriba solamente en la vía de administración, sino en que la puerta de entrada del virus es la misma que la infección natural, la multiplicación viral es extensa a lo largo de todo el tubo digestivo y la diseminación es amplia en la familia y la comunidad, por lo tanto inmuniza a una gran parte de los no vacunados.⁹⁴

El trabajo de esta vacuna llevó mas de 30 años. El realizado sobre agentes inmunizantes en los años cincuenta procedió a lo largo de dos líneas: la de la vacuna inactivada y la de la vacuna de virus vivos. En este sentido, toda vez que la vacuna inactivada presentaba menos problemas y podía desarrollarse con mayor rapidez, los esfuerzos iniciales se decantaron en esta dirección. En enero de 1954 Sabin empezó a probar la vacuna en jóvenes adultos voluntarios de la Penitenciaría Federal de Chillicothe, Ohio, para ese entonces el uso de la vacuna inactivada (Salk) era probada y fue aceptada en 1955, de tal manera que hubo sujetos que recibieron ambas vacunas. Las primeras pruebas en 1954 demostraron la eficacia de la vacuna inactivada para la poliomiелitis, la cual obtuvo licencia de utilización en 1955. La amplia utilización de esta vacuna en Estados Unidos y en otros países condujo a la progresiva disminución de la incidencia de la poliomiелitis. Sin embargo, la inactivación completa de las cepas virulentas provocó casos de enfermedad neuromuscular en unos pocos receptores de los primeros lotes. Tras la adopción de controles mas estrictos para la detección de virus residual activo, la vacuna resultó ser totalmente segura, aunque quizás a costo de menos inmunogenicidad. En 1956 Sabin probó la vacuna en su esposa, sus dos hijas y 3 compañeros de juego encontrando que permanecieron sin enfermar, por supuesto, no reportó los resultados ya que los padres de los niños no sabían que se les había administrado, sin embargo esto lo motivó y reafirmó su afán por lograr una vacuna que protegiera mas ampliamente que la de Salk. Pronto encontró colaboradores en diversos países, que a distancia llevaban a cabo estudios como él, en México su colaborador fue Manuel Ramos Alvarez.⁹⁴

Se demostró que el 40% que los niños susceptibles no vacunados, menores de 10 años, desarrollan anticuerpos después de los 4 meses de contacto con la infección del poliovirus. Las vacunas del virus vivo atenuado fueron extensamente utilizadas en Rusia y otros países de la Europa Oriental. En 1960 el Servicio de Salud Pública en los E. U. A. declaró que la vacuna oral de la polio que había desarrollado Sabin podía ser aceptada y publicó los requerimientos para su producción y licencia.⁹⁴ La vacuna oral de la polio fue permitida en Estados Unidos en 1962, primero en forma de tres vacunas monovalentes y la continuación de la vacuna trivalente. La mayor simplicidad en la administración, la no necesidad de dosis de refuerzo y las ventajas teóricas de la vacuna oral para la polio han conducido a la virtual sustitución de la vacuna inactivada de la oral en Estados Unidos y en muchos otros países. De igual modo, la trivalente ha sustituido en su mayor parte a la monovalente. No obstante esta última todavía puede ser útil para el control de las epidemias. Después de la introducción de la vacuna oral de poliovirus, algunos receptores (casi todos mayores de 18 años) contrajeron una enfermedad neuromuscular. La incidencia calculada de tales reacciones es de un caso en varios millones de receptores (no necesariamente individuos susceptibles).

Las indicaciones para administrar vacuna en adultos son:

- estrecho contacto con un caso sospechoso,
- incidencia de epidemia en la comunidad,
- desplazamiento a regiones en donde la incidencia continúa siendo alta.
- Algunos investigadores piensan que los adultos deberían ser vacunados con vacuna inactivada antes de la vacuna oral trivalente.⁹⁵

Para Sabin no existió el término "*poliomielitis paralítica causada por vacuna* ", siempre consideró que esos casos eran causados por alguna otra patología clínica del paciente que no tenían nada que ver con los virus de la vacuna. En Toluca, Edo. de México, durante 25 años, se llevó un estudio para aislar el virus, se demostró que una sola dosis de la vacuna Sabin es suficiente para lograr

inmunidad en el curso de unos pocos días en el 86% de niños menores de 11 años, de tal manera que a los dos meses de una nueva dosis se activa rápidamente la memoria inmunológica y queda una protección por 4 años, si tomamos en cuenta que esto le sucede a cada niño, entonces la revacunación sucede en mas de una ocasión. La estrategia de "días de vacunación" ha permitido la erradicación de la polio en muchos países, este movimiento se inició en Cuba en 1962 y en México en 1982.⁹⁴ El objetivo de los días nacionales de vacunación durante el invierno es el de evitar la interferencia, a nivel intestinal, de otros enterovirus como Echo y Coxsackie, frecuentes colonizadores del intestino durante verano y otoño en países con clima semitropical como México. Los últimos reportes de poliomielitis parálitica en el país fueron en 1990.⁹⁶ Entre la población derecho-habiente del I.M.S.S. durante 1970-1975 se registraron 1544 casos de probable poliomielitis parálitica, los antecedentes de inmunización fueron:

Ninguna inmunización	354 casos (22.9%)
Una dosis	302 casos (19.6%)
Dos dosis	332 casos (21.5%)
Tres dosis	442 casos (28.6%)
Tres dosis y refuerzo	54 casos (3.5%)
Ignorado	60 casos (3.9%)

Por lo menos en la tercera parte de las parálisis había 3 dosis y un refuerzo; Para interpretar esos datos precisa conocer la proporción de virus no polio que se aislan en pacientes con parálisis calificadas como compatibles con poliomielitis. En la misma población del IMSS, entre 1960 y 1970, Ruiz Gómez en 479 casos de parálisis en los que se aisló algún virus paralitógeno, 464 (96.9%) fueron poliovirus y solamente 15 (3.1%) se trató de virus ECHO y Coxsackie. Para la seroconversión de la vacuna Sabin se han propuesto: a) inactivación de la vacuna, b) interferencia de enterovirus, c) alimentación al seno materno cuya IgA impide la colonización de los virus de la vacuna, d) campaña de vacunación inadecuada.⁹⁶

CONTRAINDICACIONES

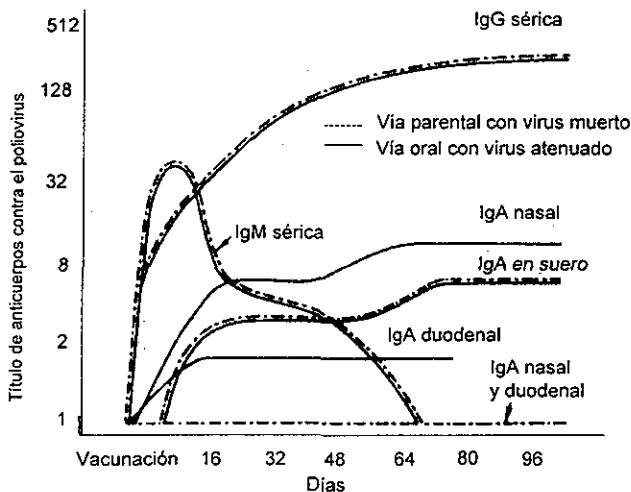
En los niños cualquier enfermedad febril se considera una contraindicación. Teóricamente, la administración con fiebre puede favorecer el desarrollo selectivo de mutágenos neurovirulentos.

La interferencia con otras vacunas o por otras vacunas de virus vivo ha sido postulada pero no demostrada.

En cualquier paciente con inmunodeficiencia o inmunosupresión debería utilizarse la vacuna inactivada en lugar de la vacuna oral. Los miembros de la familia del paciente y personas íntimamente relacionadas que pudieran transmitir las cepas de la vacuna viva, deberían tomar también la vacuna inactivada.⁹⁵

RESPUESTA INMUNE A LA VACUNA

La vacuna oral (Sabin) produce inmunización a nivel de la mucosa oral, por la inducción de la producción de IgA secretoria; este anticuerpo antagoniza y bloquea el virus en la luz intestinal evitando que se adhiera a las células epiteliales de la mucosa. La administración de la vacuna oral también produce IgG.⁹³



Fuente Inmunizaciones Kumate

Figura 13.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TIPOS DE VACUNAS

En la actualidad se dispone de tres tipos de vacunas: vacuna de poliovirus inactivado de Salk(IPV), vacuna de poliovirus oral de Sabin(OPV) y vacuna inactivada de potencia incrementada de van Wezel (IPV-Ep).

Las vacunas son trivalentes y contienen una mezcla de antígeno viral cada una:

Poliovirus	OPV	IPV	IPV-EP
Tipo 1	105.4 –106.4 DI ₅₀	20 UDA	40 UDA
Tipo 2	104.5 –105.5DI ₅₀	2 UDA	8 UDA
Tipo 3	104.5 –105.5DI ₅₀	4 UDA	32 UDA

DI= 50% Dosis Infecciosa

UDA=Unidad de Antígenos

En base a dosis 50% infectantes de cultivos de tejidos bastan 10,000 en el caso de la vacuna Sabin para generar una respuesta inmunológica en pacientes susceptibles.⁹⁷

DESARROLLO Y PREPARACIÓN

Actualmente se prepara la vacuna en el Instituto Nacional de Virología de la Secretaría de Salud (México), que cuenta con un millón DI₅₀ de virus tipo 1; 100,000 DI₅₀ del tipo 2 y 600, 000 DI₅₀ de tipo 3. Las cepas de poliovirus atenuados de Sabin se emplean casi universalmente en el momento de preparar la OPV. Estas cepas son aprobadas por la OMS, que ha establecido criterios muy estrictos relacionados con las cepas de virus que se emplean para su preparación. Los virus se propagan in vitro en células de riñón de macaco subcultivadas. La atenuación de las cepas salvajes originales se determina mediante la identificación de mutaciones múltiples en el genoma. Se ha logrado un mapa del RNA viral en el que se encuentran las secuencias atenuantes. Cuando se comparó el genoma de las cepas de la vacuna con el del virus salvaje, solo se encontraron sustituciones básicas discretas y diseminadas. Esto podría implicar

que pueden contribuir a la atenuación por mutaciones de punto, sobre todo en la región que codifica los sitios altamente antigénicos (como el VP1, pero también el VP2 y el VP3). Incluso se plantea la posibilidad de que la atenuación del poliovirus del tipo 3 se haya logrado mediante una sola mutación de punto, lo que hace contraste en el tipo 1 de Sabin, en el que son mas mutaciones las que producen la atenuación. Quizá esto se explique en parte porque los casos de poliomielitis relacionados con la vacuna han sido causados de modo desproporcionado por el poliovirus tipo 3. Ocurren variaciones considerables en el virus mientras se multiplica en el tubo gastrointestinal y existe el riesgo de que la neurovirulencia se incrementa conforme disminuye la atenuación. La vacuna debe almacenarse en el refrigerador a una temperatura de 4 a 10° C , aunque la vacuna tolera temperaturas mas altas porque se encuentran estabilizadas con cloruro de magnesio.

La vacuna Sabin u OPV ofrece una protección contra la enfermedad del 98%, tiene excreción viral y diseminación secundaria, la inmunidad que deja se encuentra en mucosas y sistémica. La reacción de anticuerpos después de 2 a 3 dosis es de 86-97% y después de 4 dosis de 97-100%, tiene una protección para toda la vida del 90-95%,⁹⁸ puede haber poliomielitis relacionada con la vacuna, tiene compatibilidad con otras inmunizaciones, las contraindicaciones son individuos inmunodeficientes(se incrementa 10,000 veces la posibilidad de poliomielitis relacionada con la vacuna) y sus contactos, embarazo(¿), fiebre, dentro de los beneficios es que es barata y la administración no requiere capacitación personalizada.

En febrero de 1985 se realizó una campaña masiva de vacunación en Finlandia, por el reporte de 10 casos de polio parálitica del 1984-1985, se vacunó a toda la población incluyendo adultos, salvo aquellos en los que se sospechaba inmunodeficiencia, se buscó intencionalmente malformaciones en bebés de mujeres que fueron vacunadas durante el primer trimestre y no se encontró

incremento relacionado con la vacuna, por lo tanto el uso de la vacuna en mujeres embarazadas queda abierto siempre y cuando se justifique su uso.⁹⁹

ESQUEMA DE ADMINISTRACIÓN

En México se recomienda un esquema inicial de tres dosis, a los 2, 4 y 6 meses de edad. Si no fue posible aplicar el esquema inicial a los dos meses, se recomienda el mismo esquema inicial de tres dosis con un intervalo mínimo de 6 a 8 semanas entre cada dosis. Se debe aplicar el primer refuerzo a los 15 o 18 meses de edad y un segundo refuerzo a los 4 o 6 años de edad.⁹⁶

POLIOMIELITIS

La poliomielitis es reconocida como entidad clínica desde 1840, pero fueron Landsteiner y Popper en 1908, quienes identificaron la relación de la polio con el agente causal.

El término poliomielitis indica, etimológicamente, que la materia gris (*polio*) de la médula espinal (*miel*) está inflamada (*itis*).

Es una enfermedad aguda, provocada por 3 poliovirus íntimamente relacionados pero antigénicamente diferenciables. Los poliovirus son picornavirus que pertenecen al grupo de los enterovirus. Son pequeños virus de RNA con estabilidad frente ácidos y al eter. Se han identificado 3 serotipos antigénicos distintos (Brunhilde-1, Lansing-2 y Leon-3), con diferencias intertipicas, estas se encuentran en la superficie de la cápside (VP1, VP2, VP3) e inducen producción de anticuerpos neutralizantes.

Los virus salvajes pueden multiplicarse a temperaturas elevadas (40.3° C).

Los poliovirus están presentes en las secreciones nasales y de la faringe durante la última parte del período de incubación y la primera fase de la enfermedad aguda, circulan de persona a persona siempre que la población proporcione suficiente número de individuos susceptible.

La OMS menciona siguen ocurriendo casos, mas de los que se piensa, de poliomielitis paralítica.⁹⁵

Melnick resumió la epidemiología al señalar la existencia actual de 3 entidades epidemiológicas:

La poliomielitis endémica. Ocurre aún en algunos países tropicales en desarrollo y suele pasar inadvertida a causa de la gran mortalidad infantil. La poliomielitis epidémica. Se observó a principios del siglo en las naciones desarrolladas y ahora está confinada en gran medida a los países en desarrollo. La tercera entidad epidemiológica se aprecia en los países mas desarrollados de Europa y América. Estos países han ingresado en la era de la vacuna y rara vez se advierte en ellos la infección por virus salvajes, probablemente debido a un portador asintomático desde una región endémica. Sin embargo una deriva antigénica del virus, que da por resultado una cepa no cubierta en su totalidad por la vacuna, puede disminuir el nivel de inmunidad al virus salvaje, como se observó en el brote de Finlandia en 1984-85. Cabe pensar en poblaciones vacunadas de manera insuficiente a causa de sus bases religiosas, como se demostró tras la ocurrencia de un brote en 1978 en una comunidad religiosa de Holanda. En 1966 hubo una epidemia en la parte nororiental de México.

El poliovirus 1 es el causante de la mayor parte de los casos clínicos en las comunidades con poca cobertura de la vacuna y en subgrupos no inmunizados de poblaciones bien inmunizadas; los tipos 2 y 3 son los causantes de la mayor parte de los casos, aunque raros, informados en poblaciones bien inmunizadas.⁹⁵

La neurovirulencia de las cepas de la vacuna de la polio puede ser responsable de la enfermedad, bien a causa de la reversión del propio agente o debido al huésped. La reversión puede ocurrir en la persona a la que se administra la vacuna o después de uno o mas pasos entre contactos. Así mismo, también se observa neurovirulencia en individuos inmunodeficientes e inmunosuprimidos con

alteraciones de los mecanismos de defensa interpuestos por los anticuerpos o por la célula.

La vía de transmisión de la polio es fecal-oral. Todavía se discute el mecanismo mediante el cual los virus en la circulación atraviesan la barrera hematoencefálica, aunque el proceso de difusión transcápilar parece ser el mecanismo mas probable. Los poliovirus se multiplican en el interior de las neuronas y provocan grados variables de lesión. Aunque resultan implicadas las neuronas motoras las lesiones no quedan generalmente confinados a los cuernos anteriores de la médula. En los casos mortales se aprecia destrucción en los ganglios cerebrales, formación reticular, núcleos cerebelares, hipotálamo, tálamo y corteza cerebral.⁹⁵

El período de incubación de la enfermedad es 6-20 días, los síntomas se dividen en inespecíficos: fiebre moderada, cefalea, vómito, constipación, cuadro gripal "like" y odinofagia. Después de 2-6 días de la aparición de los síntomas la enfermedad puede desaparecer totalmente (polio abortiva, 4% de los casos), retroceder temporalmente (fase menor de la enfermedad, 90% de los casos) o progresar directamente hasta desembocar en una complicación clínicamente evidente del SNC(1%). Los signos y síntomas de meningitis ocurre en los casos de polio paralítica y los de polio no paralítica. Si la enfermedad se mantiene en no paralítica la única manera de comprobarla es aislando al poliovirus de las heces fecales en los 2-3 primeros días de la enfermedad y medir anticuerpos durante la 3ª y 4ª semana de la enfermedad. Al principio de la poliomiелitis paralítica el paciente muestra debilidad, hiperestesia, dolor muscular que puede ser intenso, inmovilización analgésica o refleja (espasmos) de los músculos afectados, y reflejos tendinosos normales o simétricamente acentuados. Esta fase va rápidamente seguida de la función motora que, en general, es asimétrica y no contigua. En un 60% de los casos quedan afectadas una o ambas piernas mientras que en el 25% de los casos son afectados uno o ambos brazos. La complicación del diafragma y de los músculos intercostales reduce la capacidad ventilatoria. Aunque la pérdida del nervio motor craneal es muy potente en la

distribución del nervio facial y de la inervación extraocular, la pérdida de las neuronas motoras inferiores se produce con frecuencia suficientemente capaz de provocar una obstrucción respiratoria, regurgitación y problemas de aspiración. La lesión del centro respiratorio medular en general desencadena la muerte del paciente. Por otra parte, las pérdidas sensoriales y signos de complicación extrapiramidal no son muy frecuentes en la poliomielitis. El líquido cefalorraquídeo presenta entre 10-500 células, predominan los PMN, las proteínas son normales o ligeramente elevadas y permanecen así por 8 semanas.⁹⁵

FACTORES RELACIONADOS CON MAYOR PROBABILIDAD DE POLIO PARALÍTICA

- ♦ A mayor edad mas riesgo de infección provocada por el tipo I (no vacunal)
- ♦ Infección debida a una cepa epidémica, existe variación intratípica
- ♦ Embarazo
- ♦ Excesivo ejercicio físico antes de la manifestación de la enfermedad
- ♦ Traumatismo local (las inyecciones en una extremidad facilitan la complicación grave en dicha extremidad mientras que la cirugía orofaríngea conduce a una lesión bulbar

COMPLICACIONES DE LA VACUNA SABIN

La posibilidad de que los virus vivos atenuados pudieran recuperar su neurovirulencia fue planteada por Melnick pero el empleo de centenares de millones de dosis aplicada sin parálisis hizo concebir esperanzas de que la probabilidad de que ocurriera era muy remota.

La vacuna tipo Sabin constituye una inmunización muy segura, no obstante, se ha comunicado casos de parálisis flácida tanto en receptores de la vacuna como en persona que conviven con los vacunados. Se estima una frecuencia de 1:7.8 millones de dosis administradas y en contactos en 1:5.5 millones. Se ha informado

también algunos casos de Guillain-Barré relacionados con la vacuna tipo Sabin pero resulta difícil demostrar una causa-efecto directa.^{96,97,98}

Los criterios para pensar que el cuadro es secundario a la vacuna son:

- Iniciación de la enfermedad entre 4 y 30 días después de haber recibido la vacuna
- Aparición de la parálisis por lo menos 6 días después de la vacunación
- Secuelas significativas de neuronas motoras inferiores
- Aislamiento del virus

Los criterios para aceptar casos compatibles con contactos son:

- Iniciación de la enfermedad 4-60 días después de que la vacuna fue administrada a un contacto del caso problema
- El contacto ocurrió en los 30 días anteriores al principio de la enfermedad
- Los criterios 3 y 4 para los vacunados⁹⁹

De 1973 a 1984, se presentaron, en Estados Unidos, 105 casos de poliomielitis parálitica relacionada con la vacuna Sabin. 35 de los casos fueron en los receptores de la vacuna, 50 en los contactos, 14 en inmunodeprimidos y 6 no se identificó la causa. 94% de los receptores, 82% de los contactos y el 36% de los inmunodeprimidos se asociaron a la primera dosis de Sabin. En este estudio la frecuencia relativa para la primera dosis es de 1:520,000 y en las subsecuentes 1:12.3 millones.¹⁰⁰ Entre abril de 1982 y junio de 1983, se reportaron, en Indiana, cuatro casos de niños entre 3 y 24 meses de edad, en 3 niños era su primera dosis y en uno la cuarta. Indiana tiene un rango mas alto de presentación de complicaciones neurológicas relacionadas con vacuna comparado con el resto de los Estados Unidos (0.058: 100,000 casos por año)¹⁰¹

PROTOCOLO DE ESTUDIO

Problema

¿Se modifica la evolución del herpes simple recidivante (HSR) con la administración oral de la vacuna **SABIN**?

Hipótesis

H0 La vacuna **SABIN** no es superior al placebo para espaciar los brotes de herpes simple recidivante (HSR)

H1 La vacuna **SABIN** es superior al placebo para espaciar los brotes de herpes simple recidivante (HSR)

Objetivo

Determinar si existe o no beneficio en los pacientes con herpes simple recidivante manejados con vacuna SABIN.

Sujetos, material y métodos

a.-Tamaño de la muestra

Se diseñó un protocolo para 100 pacientes de primera vez o subsecuentes que durante el tiempo comprendido de marzo de 1998 a diciembre de 1999, acudieran al Centro Dermatológico "Dr. Ladislao de La Pascua". Sin embargo en dicho período solamente se reclutaron 51 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión.

b.-Diseño del estudio

Es un estudio prospectivo longitudinal doble ciego controlado con placebo.

c.-Criterios de inclusión

Se incluyeron todos los pacientes portadores de herpes simple recidivante que reunieron las siguientes características:

- Ambos sexos
- Mayores de 3 años de edad
- Cualquier topografía
- Cualquier tiempo de evolución
- Que no hubieran sido manejados previamente con vacuna **SABIN**
- Pacientes sin inmunodepresión
- Que no hubieran recibido antivirales, por ninguna vía, quince días previos al estudio
- Que no estuvieran recibiendo corticosteroides, por ninguna vía, en los 2 meses previos al estudio

d.-Criterios de exclusión

Fueron excluidos pacientes con las siguientes características:

- Menores de 3 años
- Que hubieran sido manejados con vacuna **SABIN**
- Pacientes con enfermedad sistémica que comprometiera el estado general
- Paciente inmunodeprimidos
- Que se hubieran manejado con antivirales por cualquier vía quince días previos al estudio
- Que se hubieran manejado con corticosteroides por cualquier vía en los 2 meses previos al estudio

e.-Criterios de eliminación

Quedaron fuera del estudio los pacientes que no cumplieron con el esquema preestablecido o que en el intercurso recibieron medicación antiviral o esteroidea por cualquier vía

f.-Selección de la muestra

Fueron seleccionados todos los pacientes que acudieron a la consulta externa de la institución sede de la investigación siempre y cuando cumplieran con los criterios antes mencionados.

Se integraron dos grupos de tratamiento:

Grupo A: vacuna **SABIN** dos gotas cada mes, tres dosis

Grupo B: placebo dos gotas cada mes, tres dosis

g.-Asignación al grupo de tratamiento (aleatorización)

Dado el carácter doble ciego con que fue diseñada la investigación, ni los pacientes, ni los médicos tratantes, investigadores principales y asociados, supieron el grupo de tratamiento al que correspondía cada paciente.

El esquema de aleatorización utilizado para la asignación de los pacientes fue realizado por el método computarizado de números aleatorios, asignándose el tratamiento en forma consecutiva.

h.-Observaciones del estudio

El estudio comprendió 4 evaluaciones, que incluyeron la visita inicial y 3 visitas más con intervalo de un mes cada una.

H.1 Visita inicial (anexo 1)

Se les practicó:

- a).- historia clínica completa con exploración física general, cuando a partir de los datos de la historia clínica se consideró necesario, se realizarán los

exámenes de laboratorio pertinentes, de acuerdo a cada caso: biometría hemática con cuenta diferencial, química sanguínea que incluya glicemia central, detección de anticuerpos anti-VIH-1 por E.L.I.S.A.

H.2 Visitas subsecuentes

Se preguntará a los pacientes sobre modificación en pródomos, frecuencia en brotes, duración de brotes.

El placebo fue indistinguible físicamente de la vacuna **SABIN**.

CRITERIOS DE EVALUACION

Para la evaluación de los tratamientos se establecieron dos parámetros, del tipo cualitativo de la siguiente manera:

Buena evolución cuando existió:

0= sin lesiones

1= Espaciado en el número de brotes, disminución de frecuencia, menor extensión de las lesiones o una combinación en la disminución de las mismas. Minimización o desaparición de la sintomatología

Mala evolución cuando existió

2= No hay cambios

3= Cuando presento recaídas de las lesiones y/o reaparición de alguna sintomatología

MEDICAMENTOS CONCOMITANTES

Se usaron fomentos, lociones y pastas secantes.

No se administraron corticosteroides ni antivirales por ninguna vía.

MATERIAL PROPORCIONADO

El financiamiento del placebo, que consiste en jarabe de color y sabor indistinguible a la vacuna **SABIN**, fue proporcionado por la autora de la investigación.

La vacuna **SABIN** se tomó de la existencia en el **Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua**.

ANALISIS ESTADISTICO

Para contrastar la efectividad de los tratamiento se realizó la prueba de X^2 de Pearson para dos grupos independientes con mediciones en escala nominal, mediante una tabla de contingencia de 2x2 y un nivel de significancia para todo valor de probabilidad igual o menor de 0.05

RESULTADOS

Selección de los pacientes en estudio

Se incluyeron 51 pacientes con herpes simple recidivante (HSR) que cumplieron con los criterios de inclusión

Integración de los grupos

Se formaron dos grupos: el grupo A con 27 pacientes que correspondió a vacuna y el grupo B con 24 que correspondió a placebo, de acuerdo a una tabla de números aleatorios del 1 al 100, con el fin de realizar estudio doble ciego.

MATERIAL PROPORCIONADO

El financiamiento del placebo, que consiste en jarabe de color y sabor indistinguible a la vacuna **SABIN**, fue proporcionado por la autora de la investigación.

La vacuna **SABIN** se tomó de la existencia en el **Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua**.

ANALISIS ESTADISTICO

Para contrastar la efectividad de los tratamiento se realizó la prueba de X^2 de Pearson para dos grupos independientes con mediciones en escala nominal, mediante una tabla de contingencia de 2x2 y un nivel de significancia para todo valor de probabilidad igual o menor de 0.05

RESULTADOS

Selección de los pacientes en estudio

Se incluyeron 51 pacientes con herpes simple recidivante (HSR) que cumplieron con los criterios de inclusión

Integración de los grupos

Se formaron dos grupos: el grupo A con 27 pacientes que correspondió a vacuna y el grupo B con 24 que correspondió a placebo, de acuerdo a una tabla de números aleatorios del 1 al 100, con el fin de realizar estudio doble ciego.

ASPECTOS CLINICO-EPIDEMIOLOGICOS DE LOS PACIENTES EN ESTUDIO.

SEXO

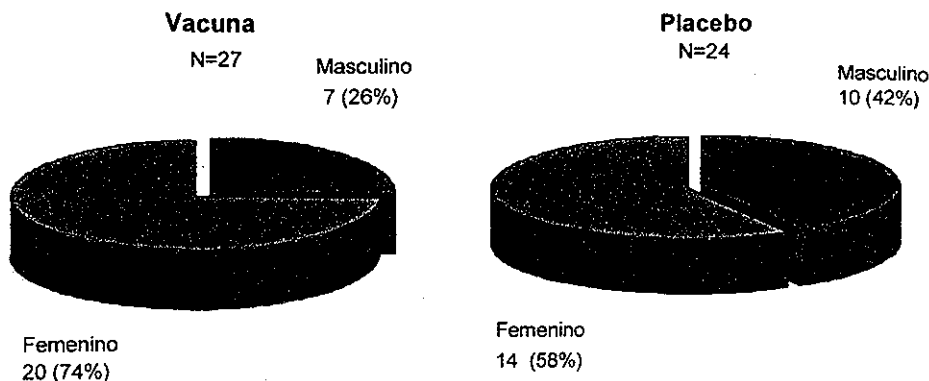
De los 51 pacientes, 34 correspondieron al sexo femenino y 17 al sexo masculino siendo una relación de 2:1. En cuanto a los grupos en el de vacuna 7(26%) fueron hombres y 20(74%) mujeres. En el grupo placebo 10 (42%) fueron mujeres y 14(27%) hombres, siendo esta la distribución mas homogénea entre ambos grupos.

Tabla 1 Distribución por sexo

Sexo	Masculino	%	Femenino	%	Total
Vacuna	7	26%	20	74%	27
Placebo	10	42%	14	58%	24
No de casos	17		34	66.7%	51

Fuente: Consulta general del CDP

Distribución por sexo



Fuente: Consulta general del CDP

Gráfica No 1

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

EDAD

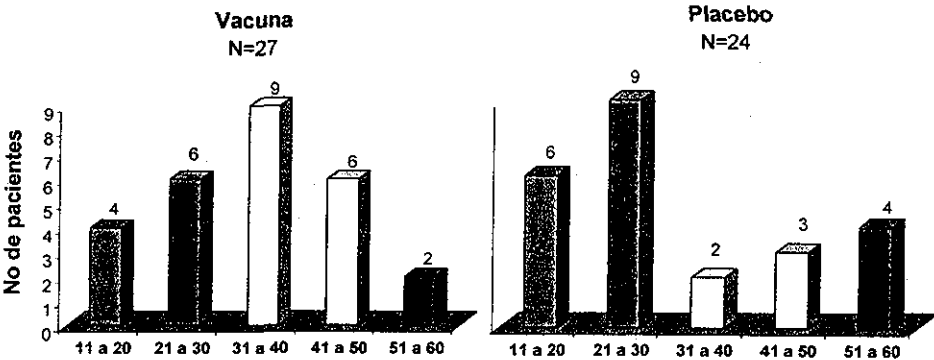
La edad se distribuyó de manera mas uniforme en el grupo vacuna, encontrándose el 77.7% entre los 21-50 años de edad, comparado con el grupo placebo en que 62.5% de los pacientes se encontraba por debajo de los 30 años.

Tabla 2 Distribución por grupos de edad

Edad	11 a 20	%	21 a 30	%	31 a 40	%	41 a 50	%	51 a 60	%	Total
Vacuna	4	14.8	6	22.2	9	33.3	6	22.2	2	7.4	27
Placebo	6	25.0	9	37.5	2	8.3	3	12.5	4	16.7	24

Fuente: Consulta general del CDP

Distribución por grupos de edad



Fuente: Consulta general del CDP

Gráfica No 2

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TIEMPO DE EVOLUCIÓN

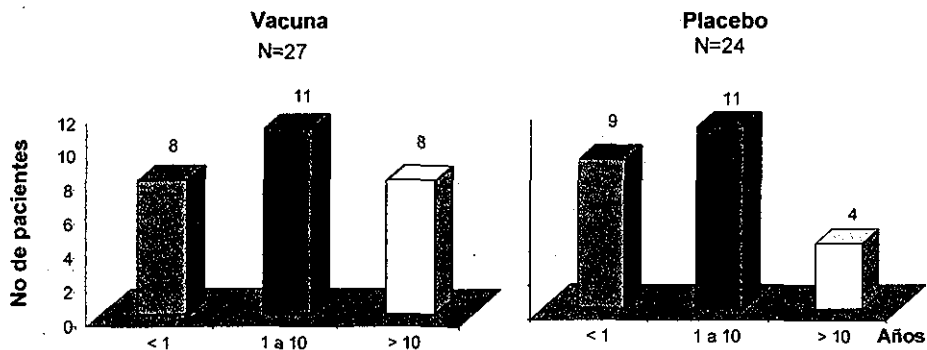
Para ambos grupos la mayoría de los pacientes tenían o menos de 1 año o mas de 10 años de evolución. Los menores de 1 años son 17 y los mayores de 10 años son 12, lo cual sugiere que existe un lapso de 10 años de "espera" para la mejoría, estableciéndose una evolución cíclica por décadas.

Tabla 3 Distribución por tiempo de evolución

Años	< 1	1 a 10	> 10	Total
Vacuna	8	11	8	27
Placebo	9	11	4	24
No de casos	17	22	12	51

Fuente: Consulta general del CDP

Tiempo de evolución



Fuente: Consulta general del CDP

Gráfica No 3

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

RECIDIVAS

Todos los pacientes cumplían con lo que la mayoría de autores designa como herpes simple recidivante, sin embargo los pacientes que mas acuden a consulta son los que presentan mas de 10 brotes al año, representando el 70% del total.

Tabla 4 Clasificación por número de recidivas

Recidivas x año	< 6	De 6 a 10	> 10	Total
Vacuna	4	4	19	27
Placebo	2	5	17	24

Fuente: Consulta general del CDP

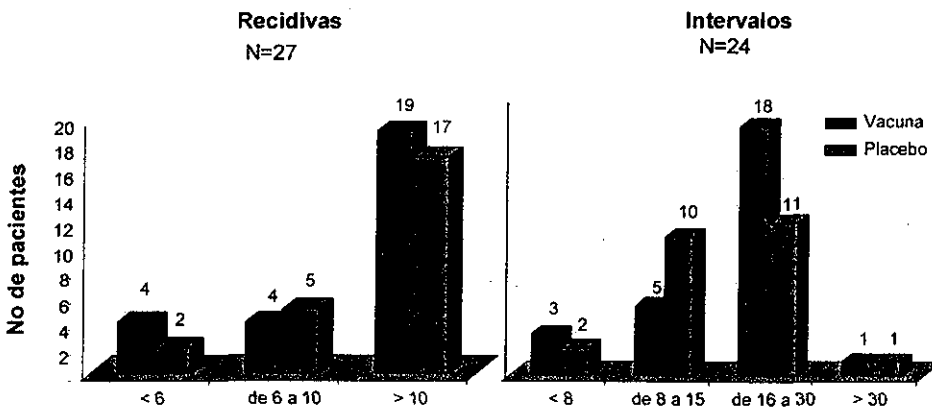
INTERVALOS

Son los pacientes que presentan mas de un brote al mes los que acuden con mayor frecuencia, dispuestos a cualquier tratamiento. Algunos tenían brotes cada semana, la mayor parte lo tenían cada 30 días representando el 56.9% del total.

Tabla 5 Brotes por intervalo de tiempo

Intervalos en días	< 8	De 8 a 15	de 16 a 30	> 30	Total
Vacuna	3	5	18	1	27
Placebo	2	10	11	1	24

Fuente: Consulta general del CDP



Fuente: Consulta general del CDP

Gráfica No 4

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

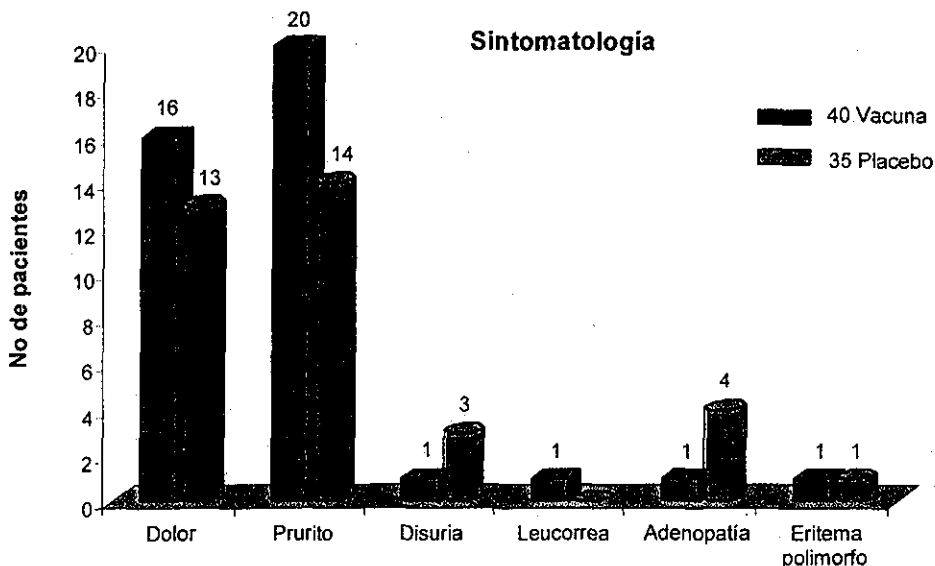
SINTOMATOLOGIA

Algunos pacientes presentaban mas de un síntoma, los dos pacientes que presentaron eritema polimorfo fueron del cuadro orofacial, todos los pacientes que tenían adenopatía, disuria o leucorrea eran los de herpes genital, los que presentaban menos sintomatología, eran los del cuadro orofacial

Tabla 6 Sintomatología más frecuente

Sintomatología	Dolor	Prurito	Disuria	Leucorrea	Adenopatía	Eritema polimorfo
Vacuna	16	20	1	1	1	1
Placebo	13	14	3	0	4	1
No de casos	29	34	4	1	5	2

Fuente: Consulta general del CDP



Fuente: Consulta general del CDP

Gráfica No 5

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

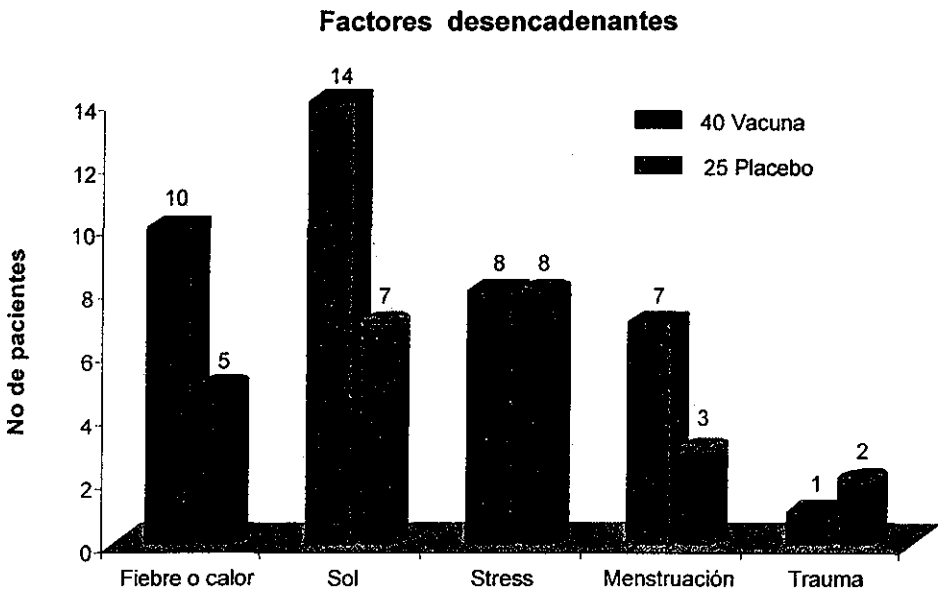
FACTORES DESENCADENANTES

Una tercera parte de las mujeres relacionaba los brotes con la menstruación, el factor desencadenante fue el sol en 21 casos, algunos pacientes relacionaban mas de un factor.

Tabla 7 Factores desencadenantes

Factores	Fiebre o calor	Sol	Stress	Menstruación	Trauma
Vacuna	10	14	8	7	1
Placebo	5	7	8	3	2
No de casos	15	21	16	10	3

Fuente: Consulta general del CDP



Fuente: Consulta general del CDP

Gráfica No. 6

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

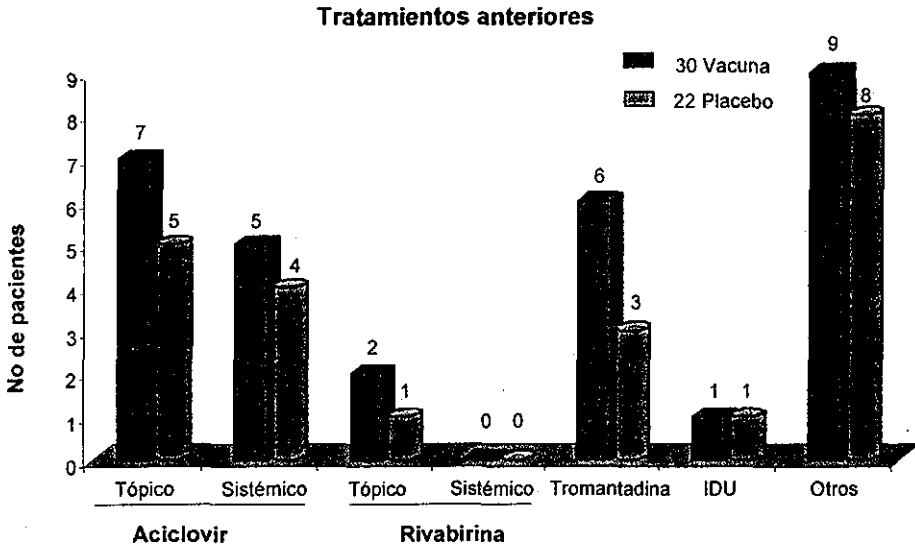
TRATAMIENTOS ANTERIORES

Algunos pacientes referían más de un tratamiento, la mayoría de los pacientes usaron antivirales tópicos o sistémicos por tiempos variables, el antiviral más empleado fue el aciclovir, seguido de tromantadina, ribavirina e IDU. En "Otros" se consignó el uso de ajo, herbolaria, hielo, merthiolate, hechicería, antibióticos, etc.

Tabla 8 Tratamientos anteriores

Tx anteriores	Aciclovir		Ribavirina		Tromantadina	IDU	Otros
	Tópico	Sistémico	Tópico	Sistémico			
Vacuna	7	5	2	0	6	1	9
Placebo	5	4	1	0	3	1	8
No de casos	12	9	3	0	9	2	17

Fuente: Consulta general del CDP



Fuente: Consulta general del CDP

Gráfica No 7

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

EVALUACION CLINICA**Grupo vacuna**

Tabla 9 Evaluación clínica general de los pacientes que se les administró la vacuna

Buena evolución						Evaluación		
Edad	sexo	Topografía	Tiempo de evolución	No. de recidivas	Días de intervalo	1ª	2ª	3ª
13	M	O	36	12	30	✓	✓	✓
27	F	O	192	12	30	✓	✓	✓
58	F	O	300	6	60	✓	✓	✓
38	F	O	240	12	30	✓	✓	✓
40	F	O	1	4	7	✓	✓	✓
22	M	O	6	20	7	M	M	✓
38	F	O	120	12	30	M	✓	✓
26	F	O	4	8	15	M	✓	✓
39	F	O	240	12	30	M	✓	✓
41	F	O	360	12	30	M	✓	✓
35	M	O	2	4	15	I	✓	✓

Mala evolución

28	F	G	6	6	30	I	I	I
35	F	O	276	12	30	I	I	I
39	F	L	168	12	30	I	I	I
50	F	O	24	24	15	I	I	I
36	F	L	48	5	30	I	I	I
47	F	L	24	12	30	I	I	I
16	F	O	36	24	14	I	I	I
14	M	O	108	12	30	I	I	I
56	F	L	9	8	21	I	I	I
21	M	O	48	12	30	I	I	I
13	F	O	12	30	15	✓	✓	✗
37	F	O	60	12	30	✗	✗	✗
42	F	L	24	4	30	I	✗	✗
49	M	G	108	14	20	I	I	✗

Eliminados

49	F	O	144	12	30	✗✗	✗✗	✗✗
28	M	G	3	12	7	✗✗	✗✗	✗✗

✓ Sin lesiones, ✗ Recaída, ✗✗ Eliminado

M mejoría (disminución del número de brotes, < frecuencia de recidivas, extensión o síntomas)

I Igual que la evaluación anterior

O Orofacial, G Genital, L Lumbosacra

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Grupo vacuna

En el grupo vacuna 11 pacientes (41%) presentaron mejoría o desaparición de las lesiones, de éstos 5 pacientes tuvieron desaparición de las lesiones desde la primera visita de control post-vacuna, continuando sin lesiones en la última evaluación (un mes después de la última toma); en 5 pacientes hubo mejoría en la primera visita de control y desaparición de lesiones en la segunda y tercera evaluaciones. Un paciente permaneció sin cambio en la primera evaluación, con desaparición de lesiones en la segunda

14 pacientes tuvieron mala evolución (52%), 10 de ellos permanecieron sin cambio en todas las evaluaciones, (5 eran del cuadro orofacial, 1 del cuadro genital y 4 del lumbosacro). Un paciente de topografía orofacial, no presentó lesiones en el primer control, pero en la tercera evaluación se presentaron nuevos brotes

Dos pacientes, uno del herpes genital y el otro lumbosacro permanecieron sin cambios en la primera evaluación, con aumento de número de brotes en las dos últimas evaluaciones.

En este grupo se eliminaron 2 pacientes (7%) uno de topografía de orofacial por haber tomado prednisona, indicada por médico familiar, durante el seguimiento y otro de topografía genital, por consumir estupefacientes de manera cotidiana durante el estudio.

Grupo placebo

Tabla 11 Evaluación clínica general de los pacientes tratados con placebo

Buena evolución						Evaluación		
Edad	Sexo	Topografía	Tiempo de evolución	No. de recidivas	Días de intervalo	1a	2a	3a
29	F	O	72	12	30	✓	✓	✓
25	M	O	168	12	30	✓	✓	✓
12	M	O	36	12	30	✓	✓	✓
28	M	G	12	12	30	✓	✓	✓
22	M	G	3	5	20	✓	✓	✓
22	F	O	8	16	15	✓	✓	✓
43	F	O	3	6	15	✓	✓	✓
16	F	O	48	12	30	✓	✓	✓
17	F	O	5	10	15	✓	✗	✓
24	F	L	60	6	60	M	✓	✓
33	F	L	18	24	15	M	✓	✓
18	F	O	156	12	30	I	✓	✓

Mala evolución

51	F	L	2	8	7	I	I	I
56	M	G	1	4	7	I	I	I
59	M	L	288	24	15	I	I	I
32	M	O	48	24	15	I	I	I
29	M	G	96	12	30	✓	✓	✗
56	M	G	6	12	15	✓	✓	✗

Eliminados

48	F	O	240	12	30	✗✗	✗✗	✗✗
26	F	O	3	6	15	✗✗	✗✗	✗✗
16	F	O	96	24	15	✗✗	✗✗	✗✗
45	M	O	60	12	30	✗✗	✗✗	✗✗
30	F	O	24	12	30	✗✗	✗✗	✗✗
15	F	O	96	24	15	✗✗	✗✗	✗✗

✓ Sin lesiones, ✗ Recaída, ✗✗ Eliminado

M mejoría (disminución del número de brotes, < frecuencia de recidivas, extensión o síntomas)

I Igual que la evaluación anterior

O Orofacial, G Genital, L Lumbosacra

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Grupo placebo

En el grupo placebo 12 pacientes (50%) presentaron mejoría o desaparición de las lesiones, de ellos, en 9 pacientes la desaparición de las lesiones se constató desde el primer control (un mes post-tratamiento) y para la tercera evaluación (un mes después de la tercera toma), los 3 restantes no presentaban lesiones. De estos pacientes, 9 correspondían al cuadro orofacial, 2 al genital y 1 al lumbosacro.

De los 6 pacientes (25%) que no presentaron mejoría, 4 permanecieron sin cambios en todas las evaluaciones post-tratamiento, y los 2 restantes evolucionaron de manera irregular, con desaparición de lesiones en la primera evaluación y reaparición de las mismas desde la segunda visita de control. En este grupo de estudio la topografía observada fue: 1 del cuadro orofacial, 3 del genital y 2 del lumbosacro. Los pacientes con evolución irregular tenían localización genital

Fueron eliminados 6 pacientes (25%), todos ellos de topografía orofacial, por acudir a los controles de manera irregular, aun cuando presentaron buena evolución.

Comparativo de la evaluación clínica entre los dos tratamientos

Dado que los grupos no fueron homogéneos debido a los pacientes eliminados, cuya evolución no es evaluable, la estimación de la efectividad del tratamiento se llevo a cabo sobre el total de pacientes que finalizaron el estudio. (vacuna 25 y placebo 18)

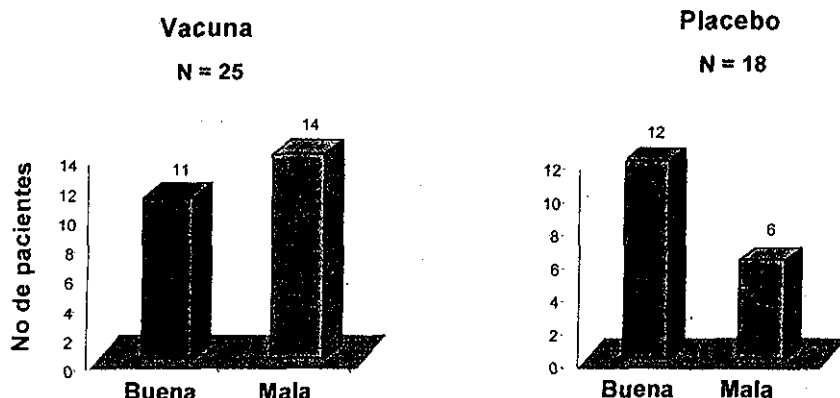
En el grupo vacuna 44% de los pacientes tuvieron buena evolución comparado con el grupo placebo que fue del 66.7%, los pacientes con mala evolución fueron 56% en el grupo vacuna y 33.3% el grupo placebo.

Tabla 12 Evaluación clínica entre los dos tratamientos

Tratamiento	Vacuna		Placebo		No. de casos
	Pacientes	%	Pacientes	%	
Buena	11	44	12	66.7	23
Mala	14	56	6	33.3	20
	27		18		

Fuente: Consulta general del CDP

Evaluación clínica con relación al tratamiento



Fuente: Consulta general del CDP

Gráfica 8

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Comparativo de la evaluación clínica por grupo con relación al estado inicial de los pacientes

Tabla 13 Evaluación clínica por grupo de los pacientes que presentaron buena evolución

Vacuna						Placebo					
Edad	Topografía	Tiempo de evolución en años	No. de recidivas	Días de intervalo		edad	Topografía	Tiempo de evolución en años	No. de recidivas	Días de intervalo	
40	O	< 1	< 6	< 8	✓	22	G	< 1	< 6	>15	✓
35	O	< 1	< 6	8-15	✓	17	O	< 1	6-10	8-15	✓
26	O	< 1	6-10	8-15	✓	43	O	< 1	6-10	8-15	✓
22	O	< 1	>10	< 8	✓	22	O	< 1	>10	8-15	✓
13	O	1-10	>10	>15	✓	24	L	1-10	6-10	>15	✓
27	O	> 10	>10	>15	✓	29	O	1-10	>10	>15	✓
58	O	> 10	6-10	>15	✓	12	O	1-10	>10	>15	✓
38	O	> 10	>10	>15	✓	28	G	1-10	>10	>15	✓
38	O	> 10	>10	>15	✓	16	O	1-10	>10	>15	✓
39	O	> 10	>10	>15	✓	33	L	1-10	>10	8-15	✓
41	O	> 10	>10	>15	✓	25	O	> 10	>10	>15	✓
						18	O	> 10	>10	>15	✓

✓ Sin lesiones, ✗ Recaída, ✖✖ Eliminado

M mejoría (disminución del número de brotes, < frecuencia de recidivas, extensión o síntomas)

I Igual que la evaluación anterior

O Orofacial, G Genital, L LumboSacra

El porcentaje de pacientes que referían menos de un año de evolución fue similar en ambos grupos (36% vacuna y 33% de placebo).

Los pacientes que tenían entre 1 y 10 años de evolución en el grupo vacuna fueron el 9% y en placebo el 50%

Los que tenían más de 10 años fueron el 54.5 % en el grupo vacuna y el 16.6 % en el placebo

En cuanto al número de recidivas, el 63.6% del grupo vacuna tenían más de 10 brotes al año comparado con el 72% del grupo placebo

El 63.6% del grupo vacuna y el 72% del grupo placebo tenían un brote por lo menos cada 15 días

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 14 Evaluación clínica por grupo de los pacientes que presentaron Mala evolución

Vacuna					
Edad	Topografía	Tiempo de evolución en años	No. de recidivas	Días de intervalo	
28	G	< 1	6-10	>15	I
56	L	< 1	6-10	>15	I
50	O	1-10	>10	8-15	I
36	L	1-10	< 6	>15	I
47	L	1-10	>10	>15	I
16	O	1-10	>10	8-15	I
14	O	1-10	>10	>15	I
21	O	1-10	>10	>15	I
35	O	> 10	>10	>15	I
39	L	> 10	>10	>15	I
13	O	1-10	>10	8-15	✕
37	O	1-10	>10	>15	✕
42	L	1-10	< 6	>15	✕
49	G	1-10	>10	>15	✕

Placebo					
edad	Topografía	Tiempo de evolución en años	No. de recidivas	Días de intervalo	
51	L	< 1	6-10	< 8	I
56	G	< 1	< 6	< 8	I
59	L	> 10	>10	8-15	I
32	O	1-10	>10	8-15	I
29	G	1-10	>10	>15	✕
56	G	< 1	>10	8-15	✕

✓ Sin lesiones, ✕ Recaída, ✕✕ Eliminado

M mejoría (disminución del número de brotes, < frecuencia de recidivas, extensión o síntomas)

I Igual que la evaluación anterior

O Orofacial, G Genital, L Lumbosacra

Los pacientes que tenían menos de un año de evolución fueron el 14.2 % en el grupo vacuna y en grupo placebo 50%.

En el grupo vacuna el 71% tenía entre 1 y 10 años de evolución comparado con el grupo placebo en el cual fue el 33.3%

Los que tenían más de 10 años fueron muy similares en ambos grupos (14.2% en vacuna y 16% en placebo)

El 71.4% del grupo vacuna y 66.6% del grupo placebo tenían más de 10 brotes al año.

En el grupo vacuna el 78% refería un brote por lo menos cada 15 días y en el grupo placebo el 50% cada 8 o 15 días.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

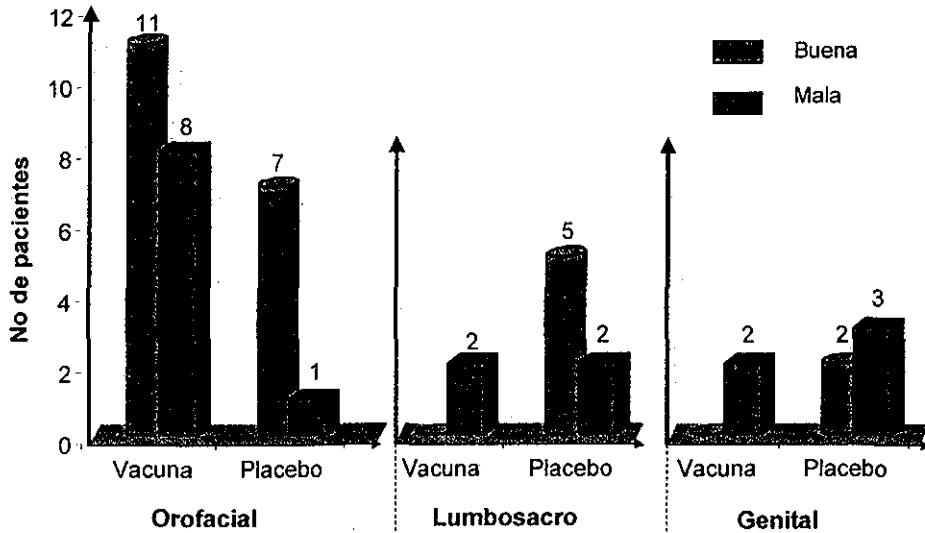
Comparativo de la evaluación clínica con relación a la topografía

Podemos decir que en ambos grupos la mejor evolución sucedió en los pacientes de topografía orofacial, los pacientes de topografía lumbosacra y genital tuvieron una evolución irregular

Tabla 15 Evaluación clínica en relación a la topografía

Tratamiento	Vacuna						Placebo					
	Buena		Mala		Eliminados		Buena		Mala		Eliminados	
Orofacial	11	41%	7	26%	0	0%	8	33%	1	4%	6	25%
Lumbosacro	0	0%	5	19%	1	4%	2	8%	2	8%	0	0%
Genital	0	0%	2	7%	1	4%	2	8%	3	13%	0	0%
No da casos	11	41%	14	52%	2	7%	12	50%	6	25%	6	25%

Evaluación clínica con relación a la topografía



Gráfica 9

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Resumen comparativo de los aspectos clínico-epidemiológico de los dos tratamientos en estudio

Tabla 15 Resumen comparativo

	No de pacientes	Vacuna 27	Placebo 24
Sexo	Masculino	7	10
	Femenino	20	14
Edad	< 30 años	10	14
	30 - 50 años	15	5
	> 50 años	2	4
Evaluación	Buena	11	12
	Mala	14	6
	Eliminados	2	6
Topografía	Orofacial	18	15
	Lumbosacro	6	4
	Genital	3	5
Tiempo de evolución	< 1 año	8	7
	1 a 10 años	11	8
	> 10 años	6	3
No de recidivas	< 6	4	2
	6 - 10	4	4
	> 10	17	12
Días de intervalo	< 8	2	2
	8 - 15	5	7
	> 15	18	9

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Prueba estadística

Comparar el valor estadístico de la distribución de ji cuadrada para todo valor de probabilidad ≤ 0.05 con respecto al valor calculado X^2 de Pearson, utilizando una tabla de 2x2 (un grado de libertad).

La fórmula para calcular el valor de X^2 de Pearson es como sigue:

$$X^2 = \sum \frac{(O-T)^2}{T}$$

Donde:

- X^2 = Valor estadístico a comparar
- \sum = sumatoria
- O = frecuencia observada (11,14,12,6)
- T = frecuencia teórica calculada (a, b, c, d)

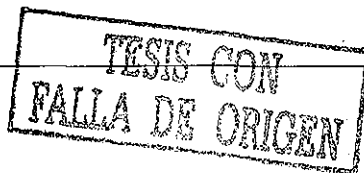
Tabla de 2x2 para la prueba

Grupos	Buena evolución	Mala evolución	Total
Vacuna	11(a)	14(b)	25
Placebo	12 (c)	6(d)	18
Total	23	20	43

El Valor estadístico de significancia que le corresponde a ji cuadrada para $P \leq 0.05$ es 3.84 con un grado de libertad (Tabla estadística de Fischer y Yates para Investigación médica y biológica)

Valor calculado de X^2 de Pearson = 2.16, el cual le corresponde una probabilidad aproximada de 0.10 (Tabla estadística de Fischer y Yates para Investigación médica y biológica)

Descisión En razón de que el valor de ji cuadrada de 2.16 tiene una probabilidad aproximada de 0.10 mayor que 0.05, cae en la zona de rechazo. Por lo tanto, se acepta H_0 y se rechaza H_1



Interpretación : La respuesta de los pacientes con herpes simple recidivante a la administración oral de la vacuna Sabin no difiere de la observada ante la administración de un placebo

CONCLUSION

De manera general podemos decir que tanto el grupo placebo como el grupo de vacuna tuvieron buena evolución, y en ambos el porcentaje de pacientes sin cambio o con recaídas fue menor.

En vista de lo anterior consideramos que bajo el concepto de evaluación riesgo-beneficio, la terapéutica con un producto que ofrece la misma efectividad que el placebo, con la posibilidad aunque remota, de neurovirulencia no esta justificada

COMENTARIOS

De acuerdo al tiempo de evolución de la enfermedad de los pacientes estudiados observamos que existe un lapso de 10 años "de espera" para la remisión del cuadro estableciéndose una evolución cíclica de remisiones exacerbaciones, ya sea modificada por el tratamiento o bien por historia natural de la enfermedad.

Si bien todos los pacientes seleccionados tuvieron por lo menos 5 brotes anuales (criterio para considerar herpes simple recidivante), la mayoría de los enfermos estudiados tenían más de 10 brotes al año, con intervalos hasta de 7 días, la respuesta favorable al tratamiento podría estar vinculado al deseo del paciente de encontrar un tratamiento efectivo, siendo más lábil al efecto placebo.

Todos los pacientes incluidos presentaron sintomatología asociada, por lo que la desaparición de los síntomas es un parámetro evaluable para estimar la efectividad del tratamiento.

Interpretación : La respuesta de los pacientes con herpes simple recidivante a la administración oral de la vacuna Sabin no difiere de la observada ante la administración de un placebo

CONCLUSION

De manera general podemos decir que tanto el grupo placebo como el grupo de vacuna tuvieron buena evolución, y en ambos el porcentaje de pacientes sin cambio o con recaídas fue menor.

En vista de lo anterior consideramos que bajo el concepto de evaluación riesgo-beneficio, la terapéutica con un producto que ofrece la misma efectividad que el placebo, con la posibilidad aunque remota, de neurovirulencia no esta justificada

COMENTARIOS

De acuerdo al tiempo de evolución de la enfermedad de los pacientes estudiados observamos que existe un lapso de 10 años "de espera" para la remisión del cuadro estableciéndose una evolución cíclica de remisiones exacerbaciones, ya sea modificada por el tratamiento o bien por historia natural de la enfermedad.

Si bien todos los pacientes seleccionados tuvieron por lo menos 5 brotes anuales (criterio para considerar herpes simple recidivante), la mayoría de los enfermos estudiados tenían más de 10 brotes al año, con intervalos hasta de 7 días, la respuesta favorable al tratamiento podría estar vinculado al deseo del paciente de encontrar un tratamiento efectivo, siendo más lábil al efecto placebo.

Todos los pacientes incluidos presentaron sintomatología asociada, por lo que la desaparición de los síntomas es un parámetro evaluable para estimar la efectividad del tratamiento.

Interpretación : La respuesta de los pacientes con herpes simple recidivante a la administración oral de la vacuna Sabin no difiere de la observada ante la administración de un placebo

CONCLUSION

De manera general podemos decir que tanto el grupo placebo como el grupo de vacuna tuvieron buena evolución, y en ambos el porcentaje de pacientes sin cambio o con recaídas fue menor.

En vista de lo anterior consideramos que bajo el concepto de evaluación riesgo-beneficio, la terapéutica con un producto que ofrece la misma efectividad que el placebo, con la posibilidad aunque remota, de neurovirulencia no esta justificada

COMENTARIOS

De acuerdo al tiempo de evolución de la enfermedad de los pacientes estudiados observamos que existe un lapso de 10 años "de espera" para la remisión del cuadro estableciéndose una evolución cíclica de remisiones exacerbaciones, ya sea modificada por el tratamiento o bien por historia natural de la enfermedad.

Si bien todos los pacientes seleccionados tuvieron por lo menos 5 brotes anuales (criterio para considerar herpes simple recidivante), la mayoría de los enfermos estudiados tenían más de 10 brotes al año, con intervalos hasta de 7 días, la respuesta favorable al tratamiento podría estar vinculado al deseo del paciente de encontrar un tratamiento efectivo, siendo más lábil al efecto placebo.

Todos los pacientes incluidos presentaron sintomatología asociada, por lo que la desaparición de los síntomas es un parámetro evaluable para estimar la efectividad del tratamiento.

Dentro los factores predisponentes el stress ocupó un lugar importante en ambos grupos, la catársis del stress puede ser considerada como un factor benéfico para el efecto placebo.

En cuanto al tratamiento previo al estudio, la mayoría de los pacientes emplearon Aciclovir en forma tópica y sistémica por tiempo y dosis variable, con mala evolución de su padecimiento. En la mayoría de los casos el tratamiento fue administrado sin control médico, sugerido su uso por las campañas publicitarias, las dosis y los intervalos de administración fueron inadecuados. Estos medicamentos se acompañaron de tratamientos empíricos.

Por las limitaciones de tiempo propias de los protocolos universitarios, el trabajo fue diseñado para un seguimiento a 4 meses, sin embargo sabemos que es necesario corroborar la evolución de los pacientes a largo plazo por lo que se propone modificar el diseño para un seguimiento mínimo de dos años en futuros protocolos.

La tercera parte de los pacientes estudiados fueron seguidos hasta 6 meses después de terminado el protocolo, y 5 de los sujetos de estudio hasta dos años después, con recaída en la mitad de los pacientes

**HERPES SIMPLE RECIDIVANTE
TRATAMIENTO CON VACUNA SABIN VS PLACEBO.**

Nombre _____

Edad _____ Sexo _____ Estado Civil _____ Teléfono _____ Ocupación _____

Domicilio _____

Nº de expediente _____ Nº progresivo _____ Fecha de inclusión _____

Tiempo de evolución _____ Nº recidivas por año _____ Intervalo _____

Sintomatología: Local: Dolor _____ Prurito _____ Disuria _____ Leucorrea _____

General _____

Factores desencadenantes 1 Fiebre _____ 2 Sol _____ 3 Stress _____ 4 Menstruación _____ 5 Trauma _____

Tratamiento Previo Aciclovir 1 T _____ 2 S _____ Ribavirina 3 T _____ 4 S _____ 5 Tromantadina _____

6 IDU _____ 7 Otros _____

Topografía. 1 Labial _____ 2 Oral _____ 3 Genital _____ 4 Lumbosacra _____ 5 Otras _____

VACUNA SABIN

FECHA

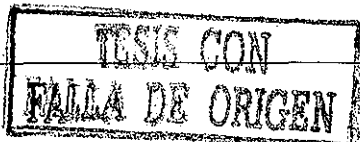
Nº BROTES

INTERVALO

EXTENSIÓN

1º Dosis	Consulta inicial			
	Síntomas			
2º Dosis	1º control			
	Síntomas			
3º Dosis	2º control			
	Síntomas			
4º Dosis	3º control			
	Síntomas			
5º Dosis	4º control			
	Síntomas			
6º Dosis	5º control			
	Síntomas			

0 Sin, 1 Menor, 2 Igual, 3 Mayor
1 Masculino, 2 Femenino



BIBLIOGRAFÍA

1. Corey L. Herpes simple en: Harrison's principios de Medicina Interna 1994, 13ª. Edición, vol. I, pag. 909-14, ed. Interamericana
2. Crumpacker C. S. y Gulick R. M. Herpes simplex en: Fitzpatrick Dermatology in General Medicine 1993, 4ª. Edición, vol. II, pag. 2531-43, ed McGraw-Hill
3. Whitley R. J. Herpes simplex viruses en Fields Virology 1996, 3a. edición, cap 73, pag. 2297-2334 ed. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia
4. Adam E., Kaufman R. H., Melnick J.L., Levy A.H., Rawls W.E. Seroepidemiologic studies of herpesvirus type 2 and carcinoma of the cervix Am J Epidemiol 1972; 96:427
5. Adam E., Kaufman R.H., Mirkouk R.R., Melnick J.L. Persistence of virus shedding in asymptomatic women after recovery from herpes genitalis Obstet Gynecol 1979; 54: 171-73
6. Brooks G. F., Butel J. S., Ornston L. N., Microbiología médica de Jawetz, Melnick y Adelberg capítulo 33 Herpesvirus 1996, 15va edición , pag. 441-51 , ed. Manual Moderno
7. Pereira F.A. Herpes simplex: Evolving concepts J Am Acad Dermatol 1996; 35: 503-20
8. Rajcani J., Kudelova M. Glycoprotein K of herpes simplex virus: a transmembrane protein encoded by the UL53 gene inhibits regulates membrane fusion Virus Genes 1999; 18: 81-90 (abstract)
9. Bourne N., Stanberry L.R., Connelly B.L. et al Quantity of latency associated transcript produced by herpes simplex virus is not predictive of the frequency of experimental recurrent genital herpes J Infect Dis 1994; 169:1084-7
10. Nahmias A J. y Starr S. Infecciones causadas por los virus del herpe simple capítulo 87 en: Krugman S., Katz L., Gershon A.A., Wilfert C. M. Enfermedades Infecciosas 1988 octava edición, pag. 734-43 Ed. Interamericana
11. Vanderhooft S., Kirby P. Genital herpes simplex virus infection: Natural history Semin Dermatol 1992; 11: 190-9

12. Dalkvist J., Wahlin T. B., Bartsch E., Forsbeck K. M. Herpes simplex and mood: a prospective study *Psychosom Med* 1995; 57: 127-37
13. Roizman B., Sears A. E. Herpes simplex viruses and their replication en: *Fields Virology* 1996, 3a. edición, cap 72, pag. 2231-2297, ed. Lippincot-Raven publishers, Philadelphia
14. Boletín: "La infección herpética" de Burroughs Wellcome Abril de 1990
15. Rezaikina A. V., Kurshakova T. S., Kolieva M. Chemiluminescent analysis of the functional state of celular and humoral components of neutrophil phagocytosis system in recurrent herpes simples *Klin Lab Diagn* 1995; 1:21-3 (abstract)
16. Koelle D. M., Abbo H., Peck A., et al Direct recovery of herpes simplex virus (HSV) specific T Limphocyte clones from recurrent genital HSV-2 lesions *J Infect Dis* 1994; 169: 956-61
17. Koelle D. M., Posavad C. M., Barnum G. R., Johnson M. L., Frank J. M., Corey L. Clearance of HSV-2 from recurrent genital lesions correlates with infiltration of HSV-specific cytotoxic T lymphocytes *J Clin Invest* 1998; 101: 1500-8
18. Hirsh M. S. Virus Herpes simplex capítulo 118 en : Mandell G.L., Douglas R. G., Bennett J. E. *Enfermedades Infecciosas* tomo I , 1991, 3ª. Edición, pag. 1207-15, editorial Panamericana
19. Spruance S.L The natural history of recurrent orofacial herpes simplex virus infection *Seminars Dermatol* 1992; 11: 200-6
20. Solomon A., Smith S. Entendiendo al virus del Herpes simple: Diagnóstico, Recurrencia y Transmisión *Infectología* 1997; 12: 485-9
21. Nader S. N., Prober Ch.G. Herpesvirus Infections of the vulva *Seminars Dermatol* 1996; 15: 8-16
22. Lavoie S.R., Kaplowitz L. G. Management of genital herpes infection *Seminars Dermatol* 1994; 13: 248-55
23. Tomado de folletos del Foro Internacional de Herpes realizado en Marruecos en Noviembre de 1998
24. Da Rosa Santos O.L., Da Silva A., Pereira C.A. Herpes simplex type 2 in Brazil: seroepidemiologic survey *Int J Dermatol* 1996; 35:794-97

25. Corey L., Adams H.G., Brown Z. A. Genital herpes simplex virus infections: Clinical manifestations, course and complications *Ann Intern Med* 1985; 98: 958-72
26. Mertz G.J., Coombs R.W. Transmission of genital herpes in couples with one symptomatic and one asymptomatic partner: a prospective study *J Infect Dis* 1988; 157: 1169-77
27. Spruance S. L. Pathogenesis of herpes simplex labialis: excretions of virus in the oral cavity *J Clin Micro* 1984; 19: 675-9
28. Kobayashi Y., Kusakawa J., Terasaki S. Two cases of recurrent herpetic infection of the tongue *Kurume Med J* 1996; 43: 237-41 (abstract)
29. Baringer J. R., Swoveland P. Recovery of herpes simplex virus from human trigeminal ganglions *N Eng J Med* 1973; 288: 648-650
30. Huff J. C. Erythema multiforme and latent herpes simplex infection *Semin Dermatol* 1992; 11: 207-10
31. Darragh T. M., Egbert B. M., Berger T. G., Yen B. Identification of herpes simplex virus DNA in lesions of erythema multiforme by the polymerase chain reaction *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 23-6
32. Malo A., Kampgen E., Wank R. Recurrent herpes simplex virus induced erythema multiforme: different HLA- DQB1 alleles associate with severe mucous membrane vs skin attacks *Scand J Immunol* 1998; 47: 408-11
33. Wald A., Matson P., Ryncarz A., Corey L. Detection of herpes simplex virus DNA in semen of men with genital HSV-2 infection *Sex Trans Dis* 1999; 26: 1-3
34. Chambers S. T., Powell K. F., Croxson M. C. Demonstration of herpes simplex type-2 in the cerebrospinal fluid of two patients with recurrent lymphocytic meningitis *NZ Med J* 1994; 104: 367-9 (abstract)
35. Tedder D. G., Ashley R., Tyler K. L., Levin M. J. Herpes simplex virus infection as a cause of benign recurrent lymphocytic meningitis *Ann Intern Med* 1994; 12: 334-8
36. Husak R, Tebbe B, Goerdts S. Pseudotumor of the tongue caused by herpes simplex virus type 2 in an HIV-1 infected immunosuppressed patient *Br J Dermatol* 1998; 139: 118-21

37. Chen Ch. Y., Ballard R. C., Beck C.M. Human Immunodeficiency virus infection and genital ulcer disease in south Africa. The herpetic connection *Sex Trans Dis* 2000; 27: 21-8
38. Mole L, Ripich S, Margolis D, Holodniy M. The impact of active herpes simplex virus infection on human immunodeficiency virus load *J Infect Dis* 1997; 176: 766-70
39. Heng MC, Henry SY, Allen SG Coinfection and synergy of human immunodeficiency virus-1 and herpes simplex virus-1 *Int J STD AIDS* 1994; 4: 205-8 (abstract)
40. Genés PA Herpes simple y pacientes con SIDA *Dermatol Arg* 1998; 230-6
41. O'Farrell N, Torey SJ High cumulative incidence of genital herpes amongst HIV-1 seropositive heterosexuals in south London *Int J STD AIDS* 1994; 5: 415-8 (abstract)
42. Brown Z. A., Genital herpes complicating pregnancy *Dermatol Clin*; 1998; 16: 805-10
43. Moller BR Herpes simplex infection in pregnant women and newborn infants *Ugeskr Laeger* 1994; 28:7189-92 (abstract)
44. Hensleigh PA, Andrews WW, Brown Z Genital Herpes during pregnancy: inability to distinguish primary and recurrent infections clinically *Obstet Gynecol* 1997; 89: 891-5
45. Malm G, Berg U, Forsgren M Neonatal herpes simplex: clinical findings and outcome in relation to type of maternal infection *Acta Paediatr* 1995; 84: 256-60
46. Kang AH, Graves CR Herpes simplex hepatitis in pregnancy: a case report and review of the literature *Obstet Gynecol Surv* 1999; 54: 463-8
47. Jacobs RF Neonatal herpes simplex virus infections *Semin Perinatol* 1998; 22: 64-71
48. Stitt WZ, Scott GA, Caserta M Coexistence of incontinentia pigmenti and neonatal herpes simplex virus infection *Pediatr Dermatol* 1998; 15: 112-5
49. Gill MJ, Arlette J, Buchan KA Herpes simplex virus infection of the hand *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 111-6

50. Goodyear H.M., McLeish P., Randall S., Buchan A. Immunological studies of herpes simplex virus infection in children with atopic eczema *Br J Dermatol* 1996; 134: 85-937
51. Mostad S. B., Kreiss J. K., Ryncarz A. J., Mandaliya K Cervical Shedding of herpes simplex virus human immunodeficiency virus infected women: effects of hormonal contraceptives pregnancy and vitamins A deficiency *J Infect Dis* 2000; 181: 58-63
52. Ashley R. L. Genital herpes *Dermatol Clin* 1998; 16: 789-93
53. Nahas G. T., Mandel M. J., Cook S. Detection of herpes simplex and varicella-zoster infection from cutaneous lesions in different clinical stages with the polymerase chain reaction *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 730-733
54. Zirn J. R., Tompkins S. D., Huie Ch., Shea Ch. Rapid detection and distinction of cutaneous herpesvirus infections by direct immunofluorescence *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 724-8
55. Sasadeuz J. J., Sacks S. L. Systemic antivirals in herpesvirus infections *Dermatol Clin* 1993; 11: 171-80
56. Epstein J. B., Ransier A., Sherlock Ch, Reece D, Aciclovir prophylaxis of oral herpes virus *Aciclovir Eur J Cancer B oral herpes B oral Oncol* 1996; 32 : 158158-62
57. Memar O.M., Tyring S. K., Antiviral agents in dermatology: current status and future prospects *Int J Dermatol* 1995; 34: 597-604
58. Parry G. E., Dunn P., Shah V.P., Pershing L. K. Aciclovir bioavailability in human skin *J Invest Dermatol* 1992, 98: 856-63
59. Wald A., Benedett J., Davis G., Remington M. A randomized , double blind, comparative high and standard dose oral acyclovir for first episode genital herpes infections *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 174-6(abstract)
60. Baker D.A. Long term suppressive therapy with acyclovir for recurrent genital herpes *J Int Med Res* 1994; 22 suppl 1: 24A-31A
61. Brocklehurst P., Kinghorn G, Camey O. A randomized placebo controlled trial of suppressive acyclovir in late pregnancy in women with recurrent genital herpes infection *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 275-80

62. Trizna Z., Tyring S. K., Antiviral treatment of diseases in pediatric Dermatology *Dermatol Clin* 1998; 16: 539-50
63. Mertz G. J., Loveless M. O., Levin M. J., Kraus S. J Oral famciclovir for suppression of recurrent genital herpes simplex virus infection in women. A multicenter double-blind, placebo-controlled trial *Arch Int Med* 1997; 157:343-9
64. Hamuy R., Berman B. Treatment of herpes simples virus infections with topical antiviral agents *Eur J Dermatol* 1998; 8: 310-9 (abstract)
65. Martínez C. M., Lux-Golger D. B. Cidofovir use in acyclovir resistant herpes infection *Ann Pharmacother* 1997; 31: 1519-21 (abstract)
66. De Clercq E. Therapeutic potential of cidofovir (HPMPC) (Vistide) for the treatment of DNA virus infections *Verhk Acad Geneesk Belg* 1996; 58: 19-47(abtract)
67. Cardamakis E., Relakis K., Kotoulas J.G. Treatment of recurregenital herpes with interferon alfa-2-alfa *Gynecol Obstet Invest* 1998; 46: 54-7
68. Glezerman M., Lunenfeld E., Cohen V. Placebo controlled trial of topical interferon in labial and genital herpes *Lancet* 1988; 23: 150-2
69. Meduri R., Campos E., Sconolli L. Efficacy of transfer factor in treating patients with recurrent ocular herpes infections *Biotherapy* 1996; 9: 61-6 (abstract)
70. Estrada Parra S., Chavez S. R., Ondarza A. R. Immunotherapy with transfer factor of recurrent herpes simples type 1 *Arch Med Res* 1995; 26: s87-92
71. Pizza G., Viza D., De Vinci C. Orally administered HSV-specific transfer factor (TF) prevents genital or labial herpes relapses *Biotherapy* 1996; 9: 67-72 (abstract)
72. Altamura M., Geronimo M.G., Nappi L. Successfull treatment of herpes simples virus (HSV) recurrent genital infection with recombinant human (rh) granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF): a case report *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1997, 19: 425-36(abstract)
73. Straus S. E., Corey L., Burke R. L., Savarese B. Placebo-controlled trial of vaccination with recombinant glycoprotein D of herpes simplex virus type 2 for immunotherapy of genital herpes *Lancet* 1994; 343: 1460-3

74. Straus S. E., Wald A., Kost R. G., Immunotherapy of recurrent genital herpes with recombinant herpes simplex virus type 2 glycoprotein D and B results of a placebo controlled vaccine trial *J Infect Dis* 1997; 176: 1129-34
75. Bournsnel M. E., Entwisle C., Blakeley D., Roberts C. A genetically inactivated herpes simplex virus type 2 (HSV-2) vaccine provides effective protection against primary and recurrent HSV-2 disease *J Infect Dis* 1997; 175: 16-25
76. Mastrolorenzo A., Tiradritti L., Salimbeni L., Zuccati G. Multicentric clinical trial with herpes simplex virus vaccine in recurrent herpes infection *Int J STD AIDS* 1995; 6: 431-5
77. Varadinova T., Trashlieva M., Kemileva Z. Influence of T-actemodulina on herpes simplex virus infection *Acta Physiol Pharmacol Bulg* 1992; 18: 33-40 (abstract)
78. Stanberry L. Herpes Vaccines for HSV *Dermatol Clin*; 16:811-816
79. Tager A. Preliminary report on the treatment of recurrent herpes simplex with poliomyelitis vaccine (Sabin's) *Dermatologica* 1974; 149:253-5
80. Macotela E., Alvarez de la Rocha J. B., Castillo-Rodriguez R. Manejo del herpes simple recidivante genital con la vacuna triple de Sabin *Gac Med México* 1979; 115: 461-3
81. Kurokawa M., Nakano M., Ohyama H. Prophylactic efficacy of traditional herbal medicines against recurrent herpes simplex virus type 1 infection from latently infected ganglia in mice *J Dermatol Sci* 1997; 14: 76-84
82. Gebhardt B. M., Kaufman H.E., propranolol suppresses reactivation of herpesvirus *Antiviral Res* 1995; 27: 255-61
83. Hovi T., Hirvimies A., Stenvik M. Topical treatment of recurrent mucocutaneous herpes with ascorbic acid-containing solution *Antiviral Res* 1995; 27: 263-70
84. Nakano M., Kurokawa M., Hozumi T. Suppression of recurrent genital herpes simplex virus type 2 infection by *Rhus javanica* in guinea pigs *Antiviral Res* 1998; 39: 25-33
85. Kneist W., Hempel B., Borelli S. Zinc Sulfate topically in herpes labialis recidivans *Arzneim Forsch Drug Res* 1995; 45: 624-6 (abstract)

86. Herold B. C., Bourne N., Morallino D. Straus D. M. Poly(sodium-4-styrene sulfonate) for the prevention of sexually transmitted diseases J Inf Dis 2000; 181: 770-773
87. Habemma L., De Boulle K., Roders G. A., Katz D. H. n-Docosanol 10% cream in the treatment of recurrent herpes labialis: a randomized double-blind placebo controlled study Acta Derm Venereol 1996; 76: 479-81
88. Carvajal F. A. , Valencia M. G., Llorens F. Rivabirina en herpes genital. Resultados de un estudio en tres etapas Dermatol Rev Mex 1994; 38: 328-334
89. Vega Memije M. E., de la Barrera F., Domínguez L. Eficacia de la Rivabirina al 7.5% por vía tópica en el tratamiento del herpes labial Dermatol Rev Mex 1993; 37: 243-7
90. Jarrat M., Smith R., Knox J. Therapy of herpes simplex infection Int J Dermatol 1979; 18: 357-61
91. Rosethal S. L., Lewis L.M., Succop P.A. College student's attitudes regarding vaccination to prevent genital herpes Sex Trans Dis 1999; 26: 438-43
92. Grossman M, Cohen S Inmunización, cap 58 en Inmunología Basica y Clínica Stites DP y Terr A 1993, 7ª edición, editorial Manual Moderno, México D. F. pag 859-82
93. Rojas. Inmunología básica capítulo 26 pag 496-514, 1990, editorial Interamericana
94. Sabin A. B. Oral poliovirus vaccine: history of its development and use and current challenge to eliminate poliomyelitis from the world J Infect Dis 1985; 151: 420-36
95. Mosley J. M. Poliomieltis capitulo 115 en: Krugman S., Katz S. L., Gershon A. A., Enfermedades infecciosas 1988, 8ª edición editorial Interamericana pag. 921-6
96. Mascareñas C., Mascareñas A., Saltigeral P. Vacuna contra la poliomieltis en: Inmunizaciones 1974 pag 27-31 Fdez. Editores México
97. Kimpen J. L., Vacunas de poliovirus Clín Ped North 1990: 669-85
98. Rousseau W. E., Noble G. R. Persistence of poliovirus neutralizing antibodies eight years after immunization with live, attenuated-virus vaccine 1973; 289: 1357-9

99. Harjulheto T., Hovi T., Aro T., Saxen L. Congenital malformations and oral poliovirus vaccination during pregnancy *Lancet* 1989; 4: 771-2
100. Nkowane B., Wassilak S. G. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis *JAMA* 1987; 257: 1335-40
101. Gaebler J. W., Kleiman M. B. Neurologic complications in oral polio vaccine recipients *J Pediatr* 1986; 108: 878-81