



**Consenso de Papiloma Virus Humano (HPV)
y Herpes Simplex Virus (HSV). Genital**

30 de Septiembre de 2004

CONSENSO DE ACTUALIZACION PAPILOMA VIRUS HUMANO Y HERPES SIMPLEX VIRUS

De la misma forma que otras enfermedades transmisibles, las virosis cutáneas han visto aumentada su incidencia de manera notoria en los últimos años, esta circunstancia se ha hecho aun más evidente en aquellas que pueden transmitirse sexualmente como el papiloma virus humano (HPV) y el herpes simplex virus (HSV).

Por otra parte este incremento y los avances tecnológicos y farmacéuticos han planteado nuevas alternativas diagnósticas y terapéuticas, al alcance del dermatólogo, que resulta preciso ordenar y elaborar pautas adecuadas para su utilización.

La necesidad del conocimiento de estos cambios, como así también de ciertas modalidades que estas patologías adquieren en circunstancias especiales del huésped (embarazo, infancia, inmunodepresión, etc.), han llevado a la **Sociedad Argentina de Dermatología**, a incluir entre sus Consensos de Actualización estas dos entidades.

Para tal fin se ha convocado a un equipo multidisciplinario de expertos a la confección de este **Consenso de Actualización en HPV y HSV**.

La fecunda actividad de este grupo de especialistas, ha dado como resultado la realización del presente texto; nuestro profundo agradecimiento a todos ellos que a lo largo del presente año han volcado su experiencia y sabiduría para la concreción de este proyecto, cuyo objetivo final es la salud y el bienestar de los enfermos afectados por estas virosis.

Alcira Bermejo
Coordinadora

Eduardo A. Rodríguez
Coordinador



Sociedad Argentina de Dermatología **Comisión Directiva** **2003 - 2004**

PRESIDENTE:	Horacio Cabo
VICEPRESIDENTE:	Esteban Saraceno
SECRETARIA GENERAL:	Patricia Troielli
SECRETARIA CIENTIFICA:	Patricia Della Giovanna
TESORERO:	Eduardo A. Rodríguez
PROTESORERO:	Roberto Retamar
SECRETARIA DE ACTAS:	María Antonia Barquin
ARCHIVISTA:	Alcira Bermejo
VOCALES TITULARES:	Miguel A. Allevato Ramón Fernández Bussy Miguel A. Mazzini Nicolás Bellincioni Ariel Blaustein Cristina Pascutto Luis Sevinsky
VOCALES SUPLENTE:	Gustavo Carrera Roxana del Aguila Carlos Marise Oscar Alvarez Carlos Consigli María Ranalletta María I. Garlatti
ORGANO DE FISCALIZACION:	Susana Block Abraham Man Carlos Lurati
DPTO. DE EDUCACION MEDICA:	Margarita Larralde
DERMATOLOGIA ARGENTINA:	Liliana Olivares

SECCIONES - DELEGACIONES:

SOC. ARG. DE LEPROLOGIA: Pte. G. Pizzariello, BAHIA BLANCA: Pte. L. Souza, BONAERENSE: Pte. H. Graffigna, COMAHUE: Pte. Gustavo Carrera, CORDOBA: Pte. C. Consigli, CORRIENTES: Pte. S. Bernich de Gómez, CHACO: Pte. I. Belotti, CHUBUT: Pte. J. Vera, JUJUY: Pte. O. Territoriale, LA PLATA: Pte. M. E. Cuneo, LITORAL: Pte. D. Giménez, MAR DEL PLATA: Pte. N. Alonso, MENDOZA: Pte. R. Villa, MISIONES: Pte. R. Miranda, ROSARIO: Pte. G. Cesarios, SALTA: Pte. R. Samson de Querio, SAN JUAN: Pte. S. Escalante de Mut, SANTIAGO DEL ESTERO: Pte. M. Tagliapietra, TUCUMAN: Pte. E. Pérez Marruecos, CATAMARCA: Dgda. A. L. Brunner, SAN LUIS: Dgdo. S. Lombardi, SANTA CRUZ: Dgda. R. E. Luna, TIERRA DEL FUEGO: Dgda. M. M. Pages de Calot.



CONSENSO DE PAPOVAVIRUS (HPV) Y HERPES SIMPLEX VIRUS (HSV)

COORDINADORES

Alcira Bermejo. Dermatología. Hospital Muñiz
Eduardo A. Rodríguez. Dermatología. Hospital Fernández

SECRETARIAS

Viviana Leiro. Dermatología. Hospital Muñiz
Laura Mijelshon. Dermatología. Hospital Fernández

PARTICIPANTES

Santiago Buttazzoni	Dermatología. Hospital Francés
Ricardo Casco	Urología. Dermatología. Venereología. Hospital de Clínicas
Andrea B. Cervini	Dermatología Pediátrica. Hospital Garrahan
Margarita Larralde	Dermatología Pediátrica. Hospital Ramos Mejía
Fabio Leiro	Cirugía Proctología. Hospital Penna
Graciela Lewintan	Ginecología. Hospital Argerich
Karina López	Dermatología. Hospital Argerich
Mario Oxilia	Dermatología. Hospital Ramos Mejía
Antonio Parisi	Epidemiología. Programa de ITS-VIH SIDA. San Isidro
María Alejandra Picconi	Virología. Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas ANLIS. Carlos G. Malbrán.
María A. Rodríguez Cáceres	Dermatología Pediátrica. Hospital Ramos Mejía
Lía Seefeld	Dermatología. Hospital Tornú
Laura Szafirstein	Dermatología. Hospital Zubizarreta

Agradecemos la colaboración de **Mario Marini.** Dermatología. Hospital Británico





LESIONES ANOGENITALES POR PAPILOMA VIRUS HUMANO (HPV)

Se trata de elementos maculosos, papulosos o vegetantes, numerosos o escasos, de etiología viral (virus del papiloma humano), que se localizan en mucosa, semimucosa o piel de la región genitoanal

CARACTERISTICAS DEL HPV

Los papilomavirus humanos, se encuentran extendidos en la naturaleza, asociados generalmente a lesiones benignas y pertenecen a la familia *Papilomaviridae*. Infechan células epiteliales (piel y mucosas).

No poseen envoltura (*virus desnudos*) y se caracterizan por presentar una *cápside* proteica que encierra al genoma viral (**ADN doble cadena circular** conocido como *episoma*)

Se clasifican en *tipos* sobre la base de la homología de las secuencias de sus ADN, no existiendo serotipos. Se han identificado 90 tipos distintos de HPV, aunque, si se incluyen aquellos probables nuevos tipos cuyos genomas no han sido aun completamente analizados, el número total de tipos superaría los 100. De ellos, alrededor de 40 infectan el tracto genitoanal femenino y masculino.

EPIDEMIOLOGIA

A nivel mundial se estima la existencia de 630 millones de individuos infectados y de 190 millones con enfermedad clínica.

Estudios epidemiológicos realizados en Estados Unidos de América (EUA) muestran que 75% de la población de entre 15 y 50 años está infectada, 60% por demostración serológica, 10% con infección persistente (detección de ADN), 4% con signos citológicos y 1% con lesiones clínicas).

Alrededor de 40 tipos de HPV pueden infectar el tracto genital y la mayoría de estas infecciones son asintomáticas. Quince de ellos se han clasificado como de alto riesgo o carcinogénicos HPV(16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82).

Los tipos que afectan los genitales externos son con mayor prevalencia HPV 6 y 11.

Evidencias recientes usando reacción de cadena de polimerasa (PCR) en una gran colección de especímenes de cáncer de cuello uterino, concluyen que el ADN del HPV está presente en el 99,7% de los casos y este hallazgo indica que la infección por HPV es una condición necesaria para el desarrollo neoplásico.

Los factores de riesgo que influyen en la adquisición de infección persistente por tipos de alto riesgo de HPV y la progresión de los grados de lesión, corresponden a la confluencia entre factores del hospedador y del medio ambiente que modulan el potencial oncogénico viral.

Los más conocidos serían: el inicio precoz de la actividad sexual, el número de contactos sexuales (en mujeres con una única pareja la presencia de HPV se observa en un 17-21% y asciende a 69-83% en las que tienen más de cinco parejas sexuales), el compromiso inmune, el tabaquismo, la acción hormonal (incluyendo el uso prolongado de anticonceptivos orales), las carencias nutricionales, otras infecciones de transmisión sexual (ITS), predisposición genética (ej. habría haplotipos del sistema mayor de histocompatibilidad asociados con una mayor susceptibilidad a la progresión maligna).

Aproximadamente 510.000 casos de cancer cervical son detectados por año siendo la segunda causa de cáncer femenino en el mundo, produciendo 288 000 muertes anuales.

La incidencia del cáncer de pene es mucho menor que la del cáncer cervical y puede no estar tan fuertemente relacionada con la infección por HPV. El ADN viral se ha encontrado en el 20 al 50% de los casos.



Existe fuerte evidencia de la relación entre cáncer anal y HPV; la infección por HPV puede causar neoplasia intraepitelial anal de bajo a alto grado y carcinoma epidermoide.

El ADN viral se ha detectado en el 88% de 388 pacientes con cáncer anal y el HPV 16 es el más frecuentemente asociado con este tipo de cáncer.

Los HPV 6 y 11 son los que habitualmente se detectan en las verrugas genitales en niños (similar a lo que ocurre en los adultos).

Los HPV 1 y 2 están relacionados con verrugas vulgares no genitales.

La coexistencia con otras ITS es rara en niños. El riesgo de desarrollo de neoplasias asociadas a HPV es desconocido y pocas veces se han aislado HPV 16 y 18.

En niños cuyas madres eran portadoras de lesiones por HPV durante el embarazo o parto, se ha descrito la aparición de verrugas genitales en una edad media que oscila entre los 10 meses y 2 años.

Es más frecuente en niñas (60%) y en condiciones socioeconómicas bajas.

Cerca del 50% de los recién nacidos de madres portadoras de HPV genital tienen positividad para el virus en faringe.

FORMAS DE TRANSMISION

La vía de transmisión más común para el HPV genital en adultos es la sexual, si bien no la única. También puede producirse por traumatismos con material contaminado, contacto con prendas o con superficies que porten el virus.

Las formas propuestas de transmisión del HPV en la infancia son: sexual (abuso sexual), horizontal (auto y heteroinoculación) a partir de lesiones genitales y/o no genitales, por contacto durante el cambio de pañales o baño en conjunto y el intercambio de ropa interior.

En la infancia el HPV asociado al abuso sexual es bajo (cerca al 10%).

La forma de transmisión vertical sugeriría la infección intrauterina por diseminación hematogena o el pasaje transplacentario del virus en forma ascendente secundario a ruptura temprana de membranas.

La transmisión perinatal es aquella que se produce durante el parto cuando el recién nacido se pone en contacto con el canal de parto infectado. La tasa de infección perinatal es difícil de estimar debido al prolongado período de latencia.

Cuadro 1

<u>HPV. Transmisión en la infancia</u>
<ul style="list-style-type: none">• Sexual• Horizontal• Vertical• Perinatal

Cuadro 2

Conducta clínica frente al HPV genitoanal en la infancia

- descartar abuso sexual en prepúberes.
- descartar presencia de verrugas no genitales en el paciente
- descartar otras ITS
- estudiar a la madre (descartar transmisión vertical)
- en otros niños de la familia: buscar lesiones genitales y no genitales
- en adultos convivientes estudiar: lesiones genitales y no genitales por HPV y otras ITS

PATOGENIA

El período de incubación del HPV es variable, entre 3 semanas y 9 meses (2 años para algunos autores). Pueden infectar todo tipo de epitelios y el aspecto macroscópico e histológico de las lesiones varía con el sitio de infección y tipo viral.

La historia natural de la infección por HPV todavía no está completamente aclarada. Se acepta que el virus penetra a través de microabrasiones del epitelio e infecta las capas basales en las que aprovecha la división celular para iniciar su propio ciclo de multiplicación. Allí el genoma viral replica muy lentamente, manteniendo un bajo número de copias (infección latente). A medida que el epitelio se va diferenciando, en las capas intermedias y superficiales se sintetiza una gran cantidad de genomas virales y de proteínas de la cápside que se ensamblan para generar los viriones que se liberan con la descamación de los queratinocitos (infección productiva).

La Agencia Internacional de Investigación sobre Cáncer (IARC, Lyon, Francia), perteneciente a la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha establecido en 1995 que ciertos tipos de HPV (denominados de alto riesgo) son carcinogénicos.

Esta afirmación está basada en evidencias epidemiológicas y moleculares que indican que los HPV de alto riesgo pueden interferir en el control de la proliferación celular. Esto marcó un hito, señalando a la infección por HPV como condición necesaria para la génesis del tumor.

Respuesta inmune

Las respuestas defensivas del hospedador a la infección por HPV no se conocen totalmente si bien diversas observaciones sugieren que un sistema inmune efectivo es importante en la resolución de una infección por HPV. Esta puede adquirir carácter grave en los hospedadores con inmunodeficiencias primarias o secundarias.

Otra observación clínica indicativa de la importancia del sistema inmune en la resolución de esta enfermedad es que cuando una verruga regresa, con frecuencia también remiten otras lesiones. Es interesante también la observación de que el embarazo parece asociarse con una incidencia y severidad aparentemente aumentadas de enfermedad por HPV, así como la disminución franca después del parto.

Inmunidad HUMORAL: parece cumplir un rol secundario en la defensa contra el HPV en el individuo ya infectado, aunque ayuda a evitar la diseminación a nuevos sitios y a reducir la probabilidad de reinfección.

Inmunidad CELULAR: constituye la principal vía de control de la infección y eliminación de la lesión.

CLINICA

Las lesiones por HPV pueden ser clínicas (detectables a la inspección ocular), subclínicas (reveladas por la aplicación de ácido acético o por histopatología) y latentes (demostrables sólo por estudios moleculares en piel sin alteraciones visibles).

Las lesiones clínicas pueden ser únicas o más de una lesión por sitio anatómico (multifocales), presentarse en más de un sitio anatómico (multicéntricas) y máculas pápulas o vegetaciones (polimorfias).

Cuadro 3

<u>Formas de presentación</u>
<ul style="list-style-type: none">• Hiperplásicas o condilomas acuminados: vegetaciones color blanco grisáceo, rosado o rojo (cresta de gallo)• Verrucoides :similares a la verruga vulgar, grisáceas• Sésiles: pápula cupuliforme• Condiloma plano viral : áreas blanquecinas tras la aplicación de ácido acético frecuentes en cuello uterino• Papulosis bowenoide: pápulas confluentes pigmentadas

Cuadro 4

<u>Diagnósticos diferenciales</u>	
Moluscos contagiosos	Condilomas planos
Líquen nitidus	Pápulas perladas (fibromas)
Líquen plano	Glándulas parafrenillo
Líquen escleroso y atrófico	Nevos melanocíticos
Psoriasis	Cicatrices
Candidiasis	Erupción por drogas
Eritroplasia de Queyrat	Glándulas sebáceas
Pliegues hipertróficos perianales	Linfangioma
Queratosis seborreicas	Melanoma
Hemorroides	Angioqueratomas

DIAGNOSTICO

El objetivo de este consenso es que el profesional actuante pueda elegir entre los diferentes posibles métodos el más adecuado según le provea el lugar de su actividad, pero conociendo la existencia de todos los que permiten optimizar el diagnóstico.

1- Diagnóstico clínico

El aspecto característico permite una identificación fácil en la mayoría de los casos.

2- Técnicas de observación

Genitoscopía

Esta práctica está poco difundida a nivel dermatológico, es de fácil realización, sólo se requiere entrenamiento y es muy útil a la hora de hacer un diagnóstico diferencial, para tener una mejor apreciación de donde realizar una biopsia y ante sospecha de infección subclínica. Se tendrá que preparar al enfermo unos días antes con lavados bicarbonatados ó con borato de sodio, para poder retirar la descamación propia del glande, no es aconsejable colocar cremas o pomadas previas al examen, si se posee un penoscopio ó colposcopio es de mejor utilidad, pero se lo puede reemplazar con la lámpara de aumento, (es conveniente acostar al paciente), embeber una gasa con ácido acético al 5% por 5 a 15 minutos el glande y cuerpo del pene, incluyendo escroto. Hay lesiones que pueden marcarse de blanco sin ser producidas por el HPV, las que más se deben tener en cuenta son: liquen, psoriasis, candidiasis, lesiones traumáticas, antecedentes de aplicaciones con cáusticos, glándulas de la corona y parafrenillo.

Cuadro 5

Vulvoscopía . Clasificación de las Imágenes vulvoscópias (Dra. Audisioy y Dr. Zarazaga.) Córdoba, 2000)

<i>Grupo I:</i>	<i>Mucosa normal</i>
<i>Grupo II:</i>	<i>Placas acetoblanco elevadas, mucosa acetoblanca sobre relieve, puntillado blancoamarillento elevado, lesiones rojas, fisuras, erosiones</i>
<i>Grupo III:</i>	<i>Mucosa en empedrado, punteado blanco, punteado rojo</i>
<i>Grupo IV:</i>	<i>Mucosa acetoblanca elevada papilar florida, lesiones exofíticas, espículas, vesículas y úlceras</i>
<i>Grupo V:</i>	<i>Lesiones blancas , mosaico, base de leucoplasia, lesiones rojas por dermatitis seborreicas o eczema por contacto o lentigo, lesiones pigmentadas como nevos, úlceras como aftas, tumores benignos o malignos</i>

Diagnóstico proctológico

Incluye inspección, tacto rectal, anoscopía y rectosigmoideoscopia.

Si bien, la presencia de condilomas acuminados en la mucosa rectal es excepcional dado que suele limitarse al epitelio escamoso o a zonas de transición como el conducto anal, es inadecuado omitir algunos de los pasos mencionados en presencia de condilomas perianales.

Hasta el 75% de los pacientes con condilomas en esta ubicación puede ser portador de lesiones en el conducto anal.

3- Diagnóstico histológico. Biopsia

Indicaciones: ante lesiones no clásicas, de larga evolución, planas, pigmentadas, de gran tamaño, sangrantes, infiltradas y cuando no responden a los tratamientos realizados.



Técnica: punch o con bisturí tomando el fondo, de esta manera se tendrá una mejor estimación de la base de la lesión; en condilomas gigantes se aconseja tomar de la base del mismo.

No se deben realizar topicaciones previas para evitar interpretaciones erróneas por parte del patólogo.

Se observa hiperqueratosis, acantosis y papilomatosis, con o sin pigmentación en la membrana basal, se tendrán en cuenta las alteraciones citológicas y efectos citopáticos a fin de descartar carcinomas in situ.

4- Diagnóstico virológico

En la práctica dermatológica cotidiana, el diagnóstico clínico, la citología e histología, accesibles a la mayoría de los centros hospitalarios, permiten en general establecer un diagnóstico y encarar un tratamiento adecuado de las lesiones genitoanales. Sin embargo, existen situaciones particulares en las que estos elementos son insuficientes, generando algunas dificultades en la evaluación de estas lesiones.

Indicaciones para el diagnóstico virológico de HPV

Para detectar y tipificar HPV se requieren técnicas de biología molecular. Esto hace que por diversas razones (entre ellas, infraestructura y costo) estas metodologías estén por ahora limitadas a un pequeño grupo de laboratorios de mayor complejidad. Sin embargo la detección de HPV y su genotipificación contribuye al manejo más adecuado del paciente, aconsejándose su aplicación en las siguientes situaciones:

- ✓ *Esclarecimiento de diagnósticos clínicos dudosos o discordantes post histología.*
- ✓ *Control post-terapia:* luego de haber completado el tratamiento de lesiones premalignas severas o malignas; la presencia viral en el mismo sitio del tejido constituye un factor de riesgo de recurrencia, ya que se considera marcador temprano de enfermedad residual o recidiva. Para realizar este control debe esperarse al menos 6 meses después de terminado el tratamiento.

Técnicas para la detección y tipificación de HPV*

Las muestras clínicas pueden ser: células (hisopado o preferentemente cepillado) o tejido fresco o fijado (incluso embebido en parafina).

Pueden dividirse en:

A) Técnicas que no requieren amplificación génica por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR):

1.- Hibridación "in situ" (HIS): permite identificar el ADN viral en cortes histológicos o células fijadas sobre portaobjetos. Es una técnica relativamente rápida y accesible a los laboratorios de diagnóstico. Existen equipos comerciales que emplean esta tecnología; el número límite de copias de ADN viral capaz de ser detectado es de alrededor de 10-100 copias por célula. Permite observar en forma conjunta la arquitectura del tejido y la morfología celular, correlacionando el diagnóstico citohistológico con la presencia y distribución del ADN viral.



2.- Captura de híbridos (HC): este método comercial fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EEUU (FDA) en 1995. El ADN extraído de las células o tejido de la lesión es hibridado con dos mezclas de sondas correspondientes a los HPV de *bajo riesgo* (tipos 6, 11, 42, 43 y 44) y de *alto riesgo* (tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68). Presenta una buena sensibilidad (25-75 fg) y especificidad (>95%). Es sencillo y rápido para su realización, aunque su costo es elevado y exige disponer de un luminómetro. No tipifica, sólo indica si el virus que se detecta en la muestra es de *alto* o *bajo riesgo* oncogénico.

B) Técnicas que emplean la amplificación génica por medio de la PCR:

El ADN extraído y purificado de la muestra clínica se amplifica por PCR empleando los iniciadores (“primers”) que permiten amplificar un fragmento del gen L1 del genoma viral. Es posible detectar a casi todos los 40 HPV que infectan el tracto anogenital en una sola reacción. Presenta la mayor sensibilidad (10-40 copias virales) y especificidad (100%). Requiere infraestructura y personal entrenado. Puede realizarse empleando diversas estrategias metodológicas:

1.- PCR (MY9, 11)- restricción enzimática (RFLP) Permite identificar a los 40 tipos que infectan el tracto anogenital.

2.- PCR (GP5, 6+)- hibridación en dot blot: Permite identificar a 37 tipos que infectan el tracto anogenital.

3.- PCR (SPF)- hibridación reversa. Permite identificar a 37 tipos que infectan el tracto anogenital.

4.- PCR- hibridación en placa. Permite identificar 13 tipos virales de *alto riesgo*.

*** Laboratorio Nacional de Referencia para HPV: Servicio Virus Oncogénicos, Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas-ANLIS “Dr. Carlos G. Malbrán, Ministerio de Salud de la Nación.**

Serología: Se encuentran en desarrollo una gran variedad de pruebas serológicas para detectar anticuerpos contra HPV. Si bien las perspectivas futuras son prometedoras, ninguno de los ensayos actuales ha demostrado todavía ser útil en la práctica clínica.

TRATAMIENTO

El manejo de las lesiones depende de la extensión del cuadro, tiempo de evolución, forma clínica, el estado inmunológico y el deseo por parte del paciente de someterse a tratamiento, el objetivo del mismo es remover las lesiones clínicas presentes.

Los conocimientos actuales permiten inferir que con los tratamientos disponibles se disminuye posiblemente la infectividad, pero sin certeza de su erradicación.

La existencia de múltiples modalidades terapéuticas refleja la ausencia de un tratamiento antiviral eficaz. (cuadro 6)

Cuadro 6

<u>Tipos de tratamientos</u>		
FISICOS Criocirugía Electrocoagulación Radiofrecuencia. LEEP Laser Cirugía	QUIMICOS Tricloroacético Podofilina Podofilotoxina 5-Fluoracilo	INMUNOMODULADORES Interferón Imiquimod

1. Características de los métodos locales

1.1. Tratamientos químicos realizados por el médico (cuadro 7)

Podofilino al 25 - 50 % en tintura de Benjuí de aplicación semanal. Su efecto radica en su poder citotóxico. **Está contraindicado en el embarazo.**

Acido Tricloroacético en solución al 50-70-90%: de aplicación semanal. Se debe aplicar en forma puntual sobre las lesiones, produciéndose destrucción de la queratina.
Se puede utilizar en la mujer embarazada.

Interferón: se han utilizado IFN-alfa, beta y gamma con buenos resultados como monoterapia o en combinación con otros tratamientos tradicionales tales como crioterapia, cirugía. Se pueden utilizar en forma intralesional, sistémica o regional.
 Restringen su uso sus efectos adversos.

1.2. Tratamientos aplicados por el paciente (cuadro 8)

Imiquimod al 5% en crema. Inmunomodulador con efecto antiviral y antitumoral.
No se conoce su seguridad en menores de 18 años ni en embarazadas.

El 5-fluoruracilo: antimetabolito con efecto quimioterápico que se ha utilizado en forma tópica en especial en aquellas verrugas ubicadas en las mucosas del conducto anal y la genitourinaria. Los mejores resultados se obtuvieron en los condilomas ubicados en el meato urinario.

Podofilotoxina al 0,5%: derivado de la podofilina con menor riesgo de toxicidad.
No se utiliza en la embarazada.

Cualquiera de estos métodos debería cambiarse por otro de no haber modificaciones a las 3 a 6 sesiones de haber comenzado a utilizarse y/o si sus efectos locales fueran muy agresivos (quemaduras importantes, despegamientos ampollares) poniendo en riesgo la continuidad del tratamiento por parte del enfermo.

En algunas ocasiones 2 o más métodos podrán alternarse o combinarse para un mejor resultado terapéutico.



Tratamientos químicos realizados por el médico (cuadro 7)

Tratamiento	Efectos adversos	Comentarios
Podofilino al 50% en tintura de Benjuí	Irritación local y ulceración.	Aplicación semanal. Se necesitan varias sesiones. Se debe higienizar a las 4 horas de su aplicación
Tricloroacético al 50%, 70, 90%	Irritación local y ulceración	Aplicación semanal. Evitar el uso en zona muy cercana a orificio anal por la posibilidad de cicatrización retráctil
Interferón	Síndrome gripal	Monoterapia o en combinación con otros tratamientos tradicionales. Aplicación intralesional, sistémica o regional. La tasa de recidiva es mucho menor.

Tratamientos aplicados por el paciente (cuadro 8)

Tratamiento	Efectos adversos	Comentarios
Podofilotoxina al 0,5% en solución o crema	Irritación local	2 veces /día x 3 días consecutivos y 4 de descanso
Imiquimod al 5% en crema	Eritema, erosión, excoriación, descamación y edema	Una vez por día durante 6 a 10 horas, 3 veces por semana por 16 semanas
5-fluoruracilo al 5% en crema	Poco tolerado Ardor, dolor, edema, ulceraciones	1 a 2 aplicaciones por semana, durante 4 a 8 horas durante 3 a 8 semanas.

Otras alternativas terapéuticas tales como la extirpación quirúrgica, electrocoagulación, radiofrecuencia o láser CO2 pueden resultar efectivas en una única sesión pero requieren de anestesia local.

Métodos destructivos físicos realizados por el médico (cuadro 9)

Tratamiento	Efectos adversos	Comentarios
Criocirugía	Eritema, ardor, edema, ampollas y dolor	Aplicación semanal o quincenal (de ser necesario repetir)



extirpación quirúrgica, shave y electrocoagulación, radiofrecuencia o láser CO2	Cicatrices hipertróficas, dolor	Pueden ser efectivas en una única sesión pero requieren anestesia local o general
---	---------------------------------	---

A nivel perianal, se evaluarán los diferentes métodos de acuerdo a la extensión y compromiso de los diferentes epitelios de la zona.

Ácido Tricloroacético. Se debe aplicar en forma puntual sobre las lesiones.

Podofilino: 50% directamente sobre las verrugas. Su efecto irritante afecta también la mucosa anal circundante, por lo que el enfermo deberá efectuar una ducha perineal abundante luego de 30 a 60 minutos de efectuada la topicación para minimizar estos fenómenos indeseables. Los resultados son limitados, se ha reportado hasta un 70% de recaída.

Imiquimod: en general ofrece buenos resultados y escasa toxicidad local.

El 5-fluoruracilo se ha utilizado en forma tópica como crema al 5%, en especial en aquellas verrugas ubicadas en las mucosas del conducto anal.

Crioterapia con nitrógeno líquido:

Técnica Spray con Nitrógeno Líquido: 1 a 3 ciclos con tiempos de congelación de 5-15 seg.

Lesiones HPV genitoanal malignas:(Criterio Oncológico)

técnica de Spray con Nitrógeno Líquido: 1 a 3 ciclos de congelación de 1 minuto o más y de descongelación de 3 minutos.

La **electrocoagulación** con la obtención de una porción de material para estudio histopatológico. Sus desventajas principales son, por supuesto, el dolor ulterior y la necesidad de efectuarlo con algún método anestésico, generalmente regional. No obstante, la afectación del anodermo no involucrado por la enfermedad es nula o casi nula.

El objetivo de este método es el de producir una quemadura tipo A sobre el condiloma además de la resección de un fragmento de los mismos. Si la quemadura no es más profunda de lo necesario, el dolor postoperatorio puede manejarse con drogas AINES. El paciente debe efectuar baños de asiento y concurrir al control semanalmente.

Una de las complicaciones que puede sobrevenir es la estenosis anal, particularmente en aquellos casos en que el área tratada es muy extensa.

La eliminación completa de los condilomas se logra en una sola sesión en más del 80% de los casos, y la recidiva de los mismos es menor al 30%.

El desarrollo de los equipos quirúrgicos con **laser** existentes hasta la actualidad no se ha difundido debido a los elevados costos y a que no se han demostrado ventajas en relación a la cirugía convencional con tijeras y/o electrobisturí.

La recaída de los condilomas parece deberse a persistencia del virus (ADN viral) luego del tratamiento, por esta razón es que en algunos casos se ha intentado añadir al tratamiento realizado algún método adyuvante de tipo inmunológico, como la inyección local de **interferón** o la aplicación tópica de **imiquimod** al 5%.



TRATAMIENTO DE INFECCION ANOGENITAL POR HPV EN LA INFANCIA

En el 50% de los casos no se requiere tratamiento alguno debido a que se resuelven espontáneamente.

La elección del tratamiento depende de la localización, tamaño, número y tipo de verruga así como la edad y cooperación del niño.

Debe iniciarse con el método más sencillo con pocos efectos secundarios e ir aumentando la complejidad de los mismos si los tratamientos anteriores no responden.

Todas las alternativas citadas en el tratamiento de las lesiones por HPV en el adulto serían aplicables en esta población, excepto 5-fluoruracilo y recordando que no existe aún experiencia numerosa con el uso de imiquimod en menores de 18 años, si bien en diferentes trabajos se lo viene mencionando.

Tratamientos realizados por el médico en la infancia (cuadro 10)

Tratamiento	Efectos Adversos	Comentarios
Podofilino al 25% en tintura de Benjuí	Irritación local y ulceración.	Aplicación semanal. Limpieza a las 4 horas Se necesitan varias sesiones
Tricloroacético al 30-50%	Irritación local y ulceración	Aplicación semanal. Evitar el uso en zona muy cercana a orificio anal por la posibilidad de cicatrización retráctil

Seguimiento: consiste en manejar las complicaciones del tratamiento y detectar la recurrencia. A pesar de que la infección no se erradica, sino que se controla, los criterios de curación aceptados son: ausencia de lesiones clínicas, genitoscopía, colposcopía y anoscopía negativa cada 3 meses en el primer año y cada 6 meses en el segundo año.

HPV E INMUNOSUPRESION

Presentación clínica más severa, florida con gran número de lesiones, tendencia a la recurrencia, escasa respuesta al tratamiento y posibilidad de malignización de lesiones crónicas. En todo paciente con serología positiva para HIV, es necesario buscar lesiones de HPV aún cuando el paciente no manifieste la patología.

El tratamiento será más efectivo cuando la inmunidad del paciente esté compensada.

EMBARAZO

La inmunodepresión y la vasocongestión vulvar que produce el embarazo, favorecen el crecimiento de los condilomas. Si el tamaño de los mismos dificulta el parto por vía baja se deberá recurrir a la cesárea.

Las modalidades terapéuticas que pueden indicarse son el ácido tricloroacético, criocirugía, cirugía y laserterapia.



PREVENCIÓN Y CONTROL

La prevención inmune de las infecciones por HPV así como su control inmunoterapéutico constituyen un objetivo sustentable, estimulado por la Organización Mundial de la Salud. Utilizando las tecnologías de ADN recombinante se han desarrollado diversos inmunógenos, siendo uno de los más avanzados el de las *partículas similares a virus* (conocido como VLP). Existen grandes adelantos en el desarrollo de vacunas; algunos grupos han iniciado los ensayos clínicos fase III, con datos preliminares de eficacia del 100% para una vacuna contra HPV16. Dadas las características propias de esta etapa, se requerirán al menos 5 años para responder algunos interrogantes pendientes en relación con el mantenimiento de títulos protectivos, los tipos virales a incluir en la fórmula vacunal, la óptima vía de administración, la población a vacunar, la evaluación costo-beneficio y los aspectos socio-económicos vinculados. Por otro lado, se está trabajando activamente en el desarrollo de las llamadas vacunas terapéuticas, enfocadas a mejorar las estrategias de tratamiento de individuos con lesiones inducidas por HPV.

Estrategias para la prevención de la infección por HPV

La infección genital por HPV es una afección viral frecuente entre adultos sexualmente activos. El valor del tratamiento en reducir la infectividad es algo no totalmente resuelto

Estrategias individuales

En las personas sexualmente activas, una relación a largo plazo, mutuamente monogámica con una pareja no infectada es la estrategia más factible para prevenir futuras infecciones por HPV. De todas maneras es difícil determinar si una persona que ha tenido vida sexual activa anterior está infectada actualmente.

- Si bien las evidencias científicas actuales sugieren que el efecto del preservativo en prevenir las infecciones por HPV es poco conocido, su uso se relaciona con baja frecuencia de verrugas genitales y cáncer cervical.
- Controles cervicales regulares en todas las mujeres y el tratamiento de las lesiones precancerosas constituyen una clave especial para prevenir el cáncer cervical.

Estrategias desde la Salud Pública

- Promoción de campañas de controles cervicales regulares y el apropiado seguimiento de aquellas mujeres con Pap anormal

La prevención y el rol del profesional

Las consecuencias que con mayor o menor gravedad ocurren en la infección por HPV exigen del profesional una actitud positiva en la entrevista con el paciente a fin de aclarar todas las formas de prevención secundaria.

El preservativo sigue siendo la medida de salud más recomendable para la prevención para aquellos que no son fieles mutuamente o mantienen relaciones sexuales casuales. La exposición no sexual (aunque no significativa) no debe descartarse por su implicancia social.

La medicina preventiva basa su acción durante la consulta considerando a la misma como una oportunidad que no debe ser perdida.

El profesional debe aprovechar toda consulta sobre estas patologías para brindar información completa y pautas de cuidado personal y hacia la pareja.

El dermatólogo ha sido siempre pionero en la lucha contra las ITS, ese rol no debe abandonarse



por cuanto las mismas continúan siendo las infecciones más frecuentes especialmente en países en desarrollo.

Medidas preventivas en la infancia

1- utilizar toallas personales
2- lavar ropa interior por separado
3- no compartir ropa interior
4- no bañarse con adultos
5- las madres infectadas, deben lavarse antes de manipular genitales
6- usar lavandina frecuentemente en los baños compartidos
7- evitar colecho

BIOSEGURIDAD

En todos los procedimientos físicos el efector debe tener la precaución de utilizar guantes, barbijos, y máscaras quirúrgicas para proteger sus propias mucosas, evitar el transporte aéreo de partículas virales y su inoculación a distancia.



BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

1. Allen AL.; Siegfried EC. The natural history of condyloma in children. *J Am Acad Dermatol* . 1998; 39: 951-955
 2. Berman B. Imiquimod: a new immune response modifier for the treatment of external genital warts and other diseases in dermatology. *Int J Dermatol*. 2002 May;41 Suppl 1:7-11
 3. Bonne W.; Oakes D.; Bailey-Farchione A. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of systemically administered interferon alpha, beta or gamma in combination with cryotherapy for the treatment of condyloma acuminatum. *J Infect Dis*. 1995; 171: 1081-1090
 4. Centers of Disease Control and Prevention Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. *MMWR* 2002 (Nº-RR6)
 5. Congilosi SM.; Madoff RD. Current therapy for recurrent and extensive anal warts. *Dis Colon Rectum*. 1995 Oct;38(10):1101-7
 6. Cuzick J. Role of HPV testing in clinical practice. *Virus Res* 200-289: 263-269
 7. De la Fuente SG.; Ludwig KA.; Mantyh CR. Preoperative immune status determines anal condyloma recurrence after surgical excision. *Dis Colon Rectum*. 2003 Mar; 46(3):367-73
 8. Edwards L. Imiquimod in clinical practice. *J Am Acad Dermatol*. 2000; 43: 122-127
 9. García Ramírez EM.; Lander Marcano A.; Rondón Lugo AJ.; Rondón Lárez N. Enfermedades virales de la infancia. En Rondón Lugo AJ: *Temas de Dermatología pediátrica. Pautas diagnósticas y terapéuticas*. 1º Ed. Caracas Edit Ateproca. 2003: 125-146
 10. Iftner T.; Villa LL. Human papillomavirus technologies. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003 (Chapter 12) 31: 80-8
 11. International Agency for Research on Cancer (IARC)- World Health Organization (WHO). *Human Papillomaviruses. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*. 1995. Vol 64
 12. Kaspari M.; Gutzmer R.; Kaspari T.; Kapp A.; Brodersen JP. Application of imiquimod by suppositories (anal tampons) efficiently prevents recurrences after ablation of anal canal condyloma. *Br J Dermatol*. 2002. Oct;147(4):757-9
 13. Marini M.; Oxilia M. *Las Enfermedades de Transmisión Sexual en los Tiempos del Sida*. 1º Ed. Editorial Marymar S.A. Buenos Aires, 1999
 14. Majewski S.; Pniewski T.; Malejczyk M.; Jablonska S. Related Articles, Links Imiquimod is highly effective for extensive, hyperproliferative condyloma in children. *Pediatr Dermatol*. 2003 Sep-Oct;20(5):440-2
 15. Moresi JM.; Herbert CR.; Cohen BA. Treatment of anogenital warts in children with topical 0,05% podophilo gel and 5% imiquimod cream. *Pediatr Dermatol*. 2001; 18: 448-452
-



-
16. Sitio web: www.anlis.gov.ar/inei/virolog/virusoncogenicos
 17. Sultan S. Anal condyloma: its management is still difficult. *J Chir (Paris)*. 2001 Oct; 138(5):277-80
 18. Trizna Z.; Tyring SK. Tratamiento antiviral de enfermedades en dermatología pediátrica. En Thiers BH; Levy ML: *Clínicas Dermatológicas: Dermatología Pediátrica*. México. Mc Graw Hill Interamericana. 1998; 3: 563-576
 19. Tyring S.; Conant M.; Marini M.; Van Der Meijden W.; Washenik K. Imiquimod; an international update on therapeutic uses in dermatology. *Int J Dermatol*. 2002 Nov; 41(11):810-6
 20. Van Dyck E., Meheus AZ.; Piot P. Diagnóstico de laboratorio de las enfermedades de transmisión sexual.// OMS. Ginebra 2002
 21. Vukasin P. Anal condyloma and HIV-associated anal disease. *Surg Clin North Am*. 2002 Dec; 82(6):1199-211
 22. Walboomers JM.; Jacobs MV.; Manos MM.; Bosch FX.; et al. Human papilloma virus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J. Pathol*. 1999.189: 12-19
-



HERPES GENITAL

AGENTE ETIOLOGICO

El virus herpes simplex (HSV), pertenece a la familia Herpetoviridae, muy difundida en el reino animal. Comprende dos virus muy relacionados entre sí, el herpes simplex tipo 1 (HSV-1) y el herpes simplex tipo 2 (HSV-2), principal responsable de la infección genital. Posee capacidad de producir infecciones agudas y luego permanecer latente por meses o años, pudiendo reaparecer periódicamente según el estado inmunológico del hospedador.

EPIDEMIOLOGIA

La infección genital herpética puede ser producida por 2 serotipos: HSV-1 y HSV-2. La mayoría de los individuos infectados con HSV-2 no ha sido diagnosticado. Si bien muchos de ellos presentan infecciones leves o no reconocidas, diseminan virus en forma intermitente. Se sabe que en su mayoría, las infecciones herpéticas genitales, son transmitidas (tanto a parejas como a neonatos) por personas que desconocían su condición de infectados o eran asintomáticas.

La infección por HSV, es una de las principales causas de úlceras genitales. La infección primaria es seguida por un período de latencia, con episodios variables de reactivación.

Su crecimiento ha sido constante, representando un alto riesgo como potencial cofactor del VIH (virus de la inmunodeficiencia humana)

Las tasas de prevalencia son variables, según se trate de países desarrollados o no, así como de áreas urbanas o rurales. En los Estados Unidos de América, la infección compromete al 22% de los adultos, mientras que en Europa es menor al 15% de los mismos. Países del África Subsahariana y el Caribe, muestran tasas cercanas al 50%, aunque las estadísticas en los países subdesarrollados son poco fidedignas, resultando difícil su apreciación.

La tasa de prevalencia es mayor en mujeres jóvenes, lo que ha sido asociado a una iniciación sexual más temprana, a un mayor número de parejas sexuales y de años de actividad sexual. La mujer es más vulnerable a la infección, por ser más extensa la superficie de la mucosa genital y en ocasiones, menor el reconocimiento de los síntomas. La tasa masculina, también ha sufrido un incremento por mayor actividad y diversidad sexual, así como por la falta de circuncisión y la presencia de otras infecciones de transmisión sexual (ITS).

El HSV-2, afecta con mayor frecuencia la mucosa genital. En algunos países se ha reportado el aumento en un 20% a un 40% de lesiones herpéticas por HSV1. La recurrencia es mucho más frecuente por el HSV2 y es 20% mayor en el hombre.

Una lesión levemente sintomática, tendría una media de 4 recurrencias al año, mientras que en una severa, este número aumenta.

Interacción entre HSV1 Y HSV2

No existe evidencia de que el HSV1 tenga un efecto protector contra la adquisición del HSV2, si bien algunos trabajos pretenden demostrar lo contrario. En países con alta tasa de prevalencia infantil de HSV1, es alta la tasa de infección por HSV2 en adultos.



MANIFESTACIONES CLINICAS

La infección puede ser:

Sintomática: Permite hacer el diagnóstico de herpes genital (primoinfección o recurrencia). Se caracteriza clásicamente, por la presencia de una erupción de vesículas translúcidas, dispuestas en ramillete, sobre una base eritematosa, en ocasiones destechadas, conformando ulceraciones. El cuadro, en general, está acompañado por rubor, calor, edema y dolor pudiendo evidenciarse un puntillado hemorrágico. (Cuadro 1)

Asintomática: Constituye el verdadero problema para el paciente y la sociedad. El 20% de los casos de herpes genital es reconocido y diagnosticado. El 60% de los pacientes con síntomas, no es diagnosticado, mientras que el 20% de los casos, es verdaderamente asintomático.

Primoinfección herpética

Por lo general, pasa inadvertida. Se habla de *primoinfección*, en aquellos pacientes que no han tenido antecedentes de infección o tienen serología no reactiva.

Luego del contacto del hospedador con el HSV, hay un período de incubación de 3 a 50 días (en ocasiones más prolongado), hasta la aparición de las lesiones (primoinfección sintomática). Habitualmente se acompaña de adenopatías regionales.

En el 30 % de los infectados existe compromiso del estado general, pudiendo manifestarse con fiebre, mialgias, parestesias sacras, astenia, cefalea, etc.

En el neonato, se describen las siguientes formas de presentación:

Forma intrauterina: las lesiones comienzan a las 24 a 48 horas de vida (vesículas, ampollas de gran tamaño, ausencia de piel o cicatrices en cuero cabelludo).

Frecuentemente son prematuros de bajo peso. Compromiso del sistema nervioso central, oftalmológico y cutáneo. Alta mortalidad.

Herpes neonatal: Presenta 3 formas clínicas que pueden superponerse. Los neonatos que adquieren el herpes dentro de los 28 días de vida, tienen mayor riesgo de diseminación viral y la prematurez, es un factor de riesgo de infección sistémica.

- a- Forma mucocutánea (limitada a piel, ojos y mucosas)
- b- Forma diseminada (afectación de pulmón, hígado y sistema nervioso central)
- c- Compromiso del sistema nervioso central sin implicar otros órganos internos

Lesiones cutáneas: vésico-pústulas con base eritematosa. Pueden aparecer en forma aislada, agrupadas o dispersas y en algunos pacientes no manifestarse. La localización corresponde al sitio de contacto con lesiones activas maternas.

Dentro de la primera semana de vida pueden aparecer los signos que hacen sospechar compromiso sistémico (empeoramiento del estado general, fiebre, letargia, succión débil)

Evolución: la mortalidad es baja y la diseminación es menor al 2%, si se instaura un tratamiento adecuado, en las formas muco-cutáneas. Más del 90% de los niños con esta forma, tienen buena evolución posterior.



Recurrencias

Así se denomina a los episodios que se repiten a lo largo del tiempo, en la misma zona y con similares características clínicas. Estos episodios tienen relación con el estado inmunológico del paciente.

Los *factores desencadenantes* pueden ser múltiples:

Endógenos: a) *fisiológicos*, como menstruación, embarazo.
b) *patológicos*, como trastornos psiquiátricos o psicológicos (depresión, stress, neurosis), disendocrinias (diabetes, Enf. de Addison, Cushing, alteraciones tiroideas, ováricas), enfermedades malignas, HIV, etc.

Exógenos: radiaciones (sol y otras fuentes de radiación), traumatismos, infecciones, medicamentos, drogadicción, etc.

CLINICA DE HERPES GENITAL

Típica	Atípica
<i>Rubor</i>	<i>Dolor miccional</i>
<i>Calor</i>	<i>Lesiones perianales</i>
<i>Ardor</i>	<i>Secreciones uretrales/vaginales</i>
<i>Dolor</i>	<i>Clínica pseudo-candidiasis</i>
<i>Puntillado hemorrágico- Equimosis</i>	<i>Balanitis-postitis</i>
<i>Eritema</i>	<i>Fisuras genito-anales</i>
<i>Erosiones-ulceras</i>	<i>Vaginitis</i>
<i>Costras</i>	<i>Dispareunia</i>

DIAGNOSTICO:

CLINICO

DE LABORATORIO

El **diagnóstico clínico** de herpes genital debería ser confirmado por laboratorio, existiendo determinadas situaciones en las que se considera prioritario.

En algunos casos en los que la infección herpética no se manifiesta en forma clásica, la sensibilidad y especificidad del diagnóstico clínico son limitadas.

Más del 30% de las primoinfecciones, son producidas por HSV-1, pero es el HSV-2 el que



muestra la mayor frecuencia de recurrencias y produce el herpes neonatal. La tipificación viral es importante, pues afecta al pronóstico y al asesoramiento del paciente.

La confirmación del HVS, produce gran impacto psicosocial en la vida de un paciente, pues es una patología que, hasta el momento, no tiene curación definitiva.

INDICACIONES PARA EL DIAGNOSTICO DE LABORATORIO

- ◆ **Diagnóstico clínico dudoso, con o sin cito-histología previa negativa.**
- ◆ **Mujer embarazada con sospecha de lesión herpética genital.**
- ◆ **Mujer embarazada cuya pareja tiene antecedentes de infección herpética genital.**
- ◆ **Paciente con sintomatología inflamatoria inespecífica y recurrente en zona anogenital.**

Los métodos no clínicos de diagnóstico incluyen:

Diagnóstico citológico (Técnica de Tzank). Permite realizar un diagnóstico presuntivo, con una sensibilidad del 50-70%. Un resultado negativo no es determinante. Requiere una correcta técnica para la toma de material y citólogo entrenado, para su interpretación.

Diagnóstico histológico: a través de la biopsia lesional.

Diagnóstico virológico

Las técnicas virológicas aplicadas al diagnóstico de lesiones anogenitales, pueden dividirse en:

1) Métodos directos: presencia del virus o parte, en muestras clínicas.

En la etapa vesicular, la muestra puede ser obtenida por hisopado o raspado, en la base de la lesión.

La sensibilidad en la detección viral puede variar notablemente según el momento en que se toma la muestra, ya que es máxima en la etapa vesicular y decrece al evolucionar hacia la costra.

1.1- Intento de aislamiento viral en cultivos celulares. Búsqueda del *efecto citopático viral*, que luego debe confirmarse por alguno de los métodos de detección de antígenos, que se detallan abajo. Esta técnica se considera “patrón”, pero su uso está restringido a laboratorios de referencia o de alta complejidad. Su sensibilidad, dependiendo del estadio clínico en el que se haya tomado la muestra, oscila entre un 95% en el caso de lesiones vesiculares, 70% en erosiones y 30% en costras. Debido a que en las infecciones primarias la carga viral es en general mucho mayor, la sensibilidad del cultivo celular es también mayor en las infecciones primarias que en las recurrencias.

1.2- Detección de antígenos virales: diagnóstico rápido que se realiza directamente sobre la muestra del paciente.

1.2a- Detección de proteínas virales: Puede realizarse por inmunofluorescencia indirecta (IFI) o inmunoperoxidasa (IP) sobre portaobjetos empleando antisueros; no todos los métodos comerciales disponibles permiten diferenciar con seguridad entre HSV-1 y HSV-2. Presentan una sensibilidad que oscila entre el 60 al 85% y una especificidad superior al 90%; sin embargo requieren personal entrenado para la observación al microscopio. Por el contrario, el ensayo de inmunoenzimología (EIA; ELISA) no requiere observador experimentado, tiene una sensibilidad del 70 al 95% pero su especificidad es más limitada (65-90%)

Estas técnicas son accesibles desde todo punto de vista, para un laboratorio de rutina, siendo factible su implementación en cualquier institución de salud.

1.2b- Detección del ADN viral: Las técnicas de biología molecular tienen mayor sensibilidad y especificidad, pero son en general más costosas, requiriendo una infraestructura apropiada y personal entrenado. Existen diversos equipos comerciales que permiten detectar el genoma de HSV en muestras clínicas mediante hibridación in situ, con un límite de detección que oscila entre 50 y 200 copias virales por célula.

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR), si bien es de mayor utilidad en el diagnóstico de HSV en líquido cefalorraquídeo, también es de valor en la confirmación de lesión genital herpética. Debido a su elevada sensibilidad (mayor al 95%) y especificidad (100%), permite detectar al virus aún en aquellas lesiones con costras.

2) Métodos indirectos: La serología es de poco valor clínico; tiene utilidad diagnóstica cuando los métodos directos no están disponibles, son impracticables (ej. lesión con costras) o para confirmar una seroconversión (ej. embarazo). Los ensayos serológicos para HSV sólo indican una infección pasada, no identifican el sitio de la infección, ni prueban que una lesión genital es debida a una infección por HSV.

Los anticuerpos tipo IgG contra HSV se desarrollan durante las primeras semanas post infección y persisten indefinidamente. Debido a que casi todas las infecciones por HSV-2 son adquiridas sexualmente, la presencia de anticuerpos específicos contra HSV-2 se vincula con infección anogenital; sin embargo la presencia de anticuerpos contra HSV-1 no distingue una infección anogenital de una orolabial.

En los últimos años se han desarrollado algunos equipos comerciales que detectan anticuerpos dirigidos contra las glicoproteínas G1 y G2, con especificidad antigénica para HSV-1 y HSV-2, respectivamente. Estas técnicas permiten discernir entre ambos tipos virales; tal es el caso del ensayo de inmunoenzimología *HerpeSelect*, el inmunoblot (ambos fabricados por Focus Technologies) y *POCKit* (fabricado por Diagnostics), todos ellos recientemente aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. (FDA). La sensibilidad de estas técnicas varía entre 80 y 90% y la especificidad es mayor al 96%.

El resto de los ensayos comerciales disponibles con anterioridad (fijación de complemento, hemoaglutinación pasiva, neutralización, inmunofluorescencia y ELISA) no permiten distinguir entre los dos tipos virales ya que presentan un alto índice de cruzamiento, por lo que son poco recomendables.

La detección de IgM específica no permite diferenciar la infección primaria de la recurrencia; sin embargo es indicativa de una infección en curso, aunque debe tenerse en cuenta la posibilidad de falsos positivos frente a altos títulos de IgG.



TRATAMIENTO

Primer episodio

(Vía oral)

ACICLOVIR	400 mg/3-5 veces por día	7 a 10 días
VALACICLOVIR	500 mg/ 2 veces por día	7 a 10 días
FAMCICLOVIR	250 mg/ 2 veces por día	5 a 7 días

Episodios recurrentes

(Vía oral)

ACICLOVIR	400 mg/ 3-5 veces por día	5 días
ACICLOVIR	800 mg/ 2 veces por día	5 días
VALACICLOVIR	500 mg/ 2 veces por día	3 a 5 días
VALACICLOVIR	1 g/ 1 vez por día	5 días
FAMCICLOVIR	125 mg/ 2 veces por día	5 días

Tratamientos supresores

(Vía oral)

ACICLOVIR	400 mg/ 2 veces por día
VALACICLOVIR	1 g/ 1 vez por día
VALACICLOVIR	500 mg/ 1 vez por día
FAMCICLOVIR	250 mg/ 1 vez por día



CONSIDERACIONES ESPECIALES:

- ◆ Coinfección con HIV: en presencia de episodios extensos y con tendencia a la cronicidad, se usarán dosis mayores a las habituales de cualquiera de los antivirales disponibles, no superando las expresadas en la siguiente tabla:

ACICLOVIR, vía oral	800 mg/ 5 veces por día	7 a 10 días
VALACICLOVIR, vía oral	1 g/ 2 veces por día	5 a 10 días
FAMCICLOVIR, vía oral	500 mg/ 2 veces por día	5 a 10 días

Tratamiento parenteral

En caso de no poder utilizar la vía oral (intolerancia, gravedad del cuadro, falta de absorción, etc.), administrar medicación por **vía endovenosa (EV)**:

ACICLOVIR (EV)	5 a 10 mg/kg peso, cada 8 hs.	10 días
-----------------------	--------------------------------------	----------------

Resistencia al Aciclovir

Los casos de resistencia al **ACICLOVIR** son poco frecuentes. En general, se manifiestan en pacientes HIV. Se trata entonces con **FOSCARNET por vía endovenosa**.

FOSCARNET (EV)	40 mg/Kg. peso, cada 8 hs.
-----------------------	-----------------------------------

LA PREVENCIÓN Y EL ROL DEL PROFESIONAL

Las consecuencias que con mayor o menor gravedad ocurren en la infección por HSV, exigen del profesional una actitud positiva en la entrevista con el paciente, a fin de aclarar todas las formas de prevención secundaria. La medicina preventiva se basa en la consulta, siendo la misma, una oportunidad que no debe ser desaprovechada.

La expresión asintomática del HSV implica un criterio conservador y preventivo permanente (¿debe el paciente con HSV, usar siempre preservativo?). Se ha demostrado que la enseñanza de los posibles síntomas al paciente, disminuye sensiblemente la transmisión. El preservativo, que podría no tener la misma eficacia que en otras ITS, sigue siendo la medida de salud pública más recomendable. La exposición no sexual (aunque no significativa) no debe descartarse por su implicancia social.

El profesional debe aprovechar toda consulta sobre estas patologías aun aquellas no genitales



para brindar una información completa y pautas de cuidado personal y de pareja. El dermatólogo ha sido pionero en la lucha contra las ITS. Este rol no debe abandonarse, por cuanto las mismas continúan siendo las infecciones que con mayor frecuencia se manifiestan en países en desarrollo.

HERPES VIRUS Y HIV

Existiría una interacción bidireccional entre ambos virus. La presencia del HSV-2 facilita la adquisición del HIV, mientras que el HIV acrecentaría la susceptibilidad al HSV-2, al aumentar la expresión del virus, la severidad de los signos clínicos y la tasa de recurrencia.

Se ha demostrado la influencia de la infección por HIV en la historia natural del HSV-2, aumentando las recurrencia y la duración del cuadro. Existe un descenso de los linfocitos CD4 y una acentuación significativa de la expresión viral del HSV-2 en pacientes HIV positivos.

La supervivencia de pacientes HIV infectados con HSV, es superior en pacientes tratados con aciclovir. Algunos autores asocian la recurrencia del HSV-2 al aumento de la carga viral, así como a un descenso en las recurrencias, en pacientes tratados con aciclovir.

El aumento de títulos y expresión del HSV-2, tendría efecto en la regulación del HIV en la superficie de las mucosas.

Se demostró por meta-análisis, que el hombre infectado con HSV tiene doble riesgo de contagio para el HIV, mientras que no sería así para las mujeres.

Prevención secundaria en HIV

El reconocimiento de síntomas es escaso (13 al 37 %) pero se logró aumentar este porcentaje hasta un 50-75% con educación para la salud.

La eliminación de HSV es mayor en pacientes HIV positivos. La reactivación del HSV también es mayor en estos pacientes y disminuye con el tratamiento del brote. El tratamiento del HSV disminuye la eliminación del HIV por secreciones y úlceras. Las lesiones clínicas en pacientes HIV, pueden ser más extendidas y dolorosas. Los pacientes con HIV pueden presentar úlceras de difícil resolución. El tratamiento de la primoinfección no tiene efecto sobre las recurrencias.

En conclusión, si bien hay pruebas de interacción entre ambos virus, aun faltan muchos estudios para determinar el impacto de dicha interacción.

HERPES Y EMBARAZO

Epidemiología

Seroprevalencia: es mayor en Estados Unidos que en Europa, especialmente en raza negra, mujeres en pretérmino.

En los donantes sanos, la prevalencia es entre 8 y 13%. Pero en las clínicas de ITS, aumenta a 22-26%. Las prostitutas presentan un índice de 79- 96% de prevalencia.

El riesgo de transmisión del HSV al feto de pacientes embarazadas sin antecedentes, es del 30 al 50%. En embarazadas con antecedentes, el riesgo disminuye a menos del 1%

5% de las mujeres son asintomáticas.

25% tiene infección subclínica.

85% se debe a HSV-2 y 15% a HSV-1.

Solicitar serología para HSV, en pacientes dudosas.



TRATAMIENTO DEL HERPES GENITAL EN EL EMBARAZO

Se realiza **tratamiento con aciclovir**, a partir de la 36° semana de gestación, según el siguiente esquema:

Primer episodio:

ACICLOVIR, vía oral	400 mg/ 3 veces por día	7 a 10 días
----------------------------	--------------------------------	--------------------

Recurrencias:

ACICLOVIR, vía oral	400 mg / 3 veces por día	5 días
----------------------------	---------------------------------	---------------

El tratamiento según lo indicado, prevendría la recurrencia de brotes así como la transmisión perinatal en etapas cercanas al parto.

INDICACION DE TRATAMIENTO CON ACICLOVIR

¿Cuándo indicar tratamiento?

- ◆ **Más de 6 episodios anuales de herpes genital**
- ◆ **Paciente con lesiones activas**

CESAREA

¿Cuándo indicar cesárea?

- ◆ **Presencia de lesiones activas durante el trabajo de parto**
- ◆ **Embarazada a término, que tuvo contacto en el último trimestre con infectado con hsv genital y no recibió tratamiento**
- ◆ **Recurrencias de hsv genital durante el embarazo, no tratadas**

NOTA:

La indicación de aciclovir durante el 1° trimestre del embarazo, no ha provocado un aumento en la incidencia de malformaciones congénitas, aunque éste atraviesa la placenta. Puede sugerirse su uso, a partir del diagnóstico de lesión activa, sin importar la semana de gestación en curso.

El aciclovir puede ser administrado durante la lactancia.



PREVENCIÓN EN EL EMBARAZO

En una paciente embarazada con riesgo, se sugiere el parto por vía alta, si bien ésta no excluye la posibilidad de contagio transplacentario. El tratamiento oportunamente indicado, podría disminuir el número de cesáreas. En presencia de herpes recurrente, se desaconsejan las relaciones sexuales genitales y orales.

HERPES NEONATAL

El HSV neonatal es una de las infecciones más graves del neonato. Se presenta en 1 a 2.5 cada 5000 recién nacidos vivos.

El riesgo de adquirir una infección neonatal por HSV, está relacionada con la naturaleza de la infección herpética genital materna. La reactivación del HSV-2 en el momento del parto, tiene una tasa de contagio neonatal del 5 %, mientras que para la primoinfección es del 50%.

Formas de transmisión

Infección intrauterina: Infección congénita adquirida por viremia transplacentaria, de una madre infectada o por vía ascendente con membranas aparentemente intactas. Corresponde a 4,5% de los herpes neonatales.

Infección neonatal: se adquiere a través del canal del parto. El 80 % de los niños se infectan durante el parto.

Infección postnatal: por contacto extrauterino con personas infectadas.

DIAGNOSTICO

Ante la sospecha de infección herpética neonatal, se debe realizar un diagnóstico precoz a fin de instaurar el tratamiento adecuado.

El diagnóstico se realiza basándose en:

- a) Clínica
 - b) Antecedentes maternos de HSV genital (el 50% de las madres de niños con HSV neonatal, no tiene historia, signos o síntomas sugestivos de infección herpética)
 - c) Citodiagnóstico de Tzanck
 - d) IFD
 - e) PCR
 - f) Cultivo viral (gold standard)
 - g) Histología
-



TRATAMIENTO

El tratamiento de elección en todos los tipos de HSV neonatal, es el aciclovir endovenoso (EV), según la forma clínica:

FORMAS CUTÁNEO-MUCOSAS:

ACICLOVIR (EV)	30 mg/ kg peso/ 15 días
-----------------------	--------------------------------

FORMAS DISEMINADAS O ENCEFALITIS:

ACICLOVIR (EV)	60 mg / kg / 15 días y continuar según parámetros clínicos y de laboratorio
-----------------------	--

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

1. Aymard M. Current Epidemiology of herpes. *Pathol Biol (Paris)* 2002 Aug;50(7):425-35.
 2. Bossi P. Genital herpes: Epidemiology ,transmission ,clinic asymptom viral excretion, impact on other sexually transmitted diseases, prevention and treatment. *Ann Dermatol Venereol.* 2002 apr, 129(4 pt 2) :477-93.
 3. Braig S.; Luton D.; Sibony O. et al. Acyclovir Prophylaxis in late Pregnancy Prevents Recurrent Herpes and Viral Shedding *European J of Obs & Gynecol*, 2001;96: 55-58.
 4. Corey L.; Wald A.; Celum CL.; Quinn TC. The Effects of Herpes Simplex Virus-2 on HIV-1 Acquisition and Transmission: A Review of Two Overlapping Epidemics. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004 Mar 15;35(5):435-445.
 5. Freedman E.; Mindel A. Epidemiology of herpes and HIV co-infection *J HIV Ther* 2004 Feb;9(1):4-8 .
 6. García Ramírez EM.; Lander Marcano A.; Rondón Lugo AJ.; Rondón Lárez N. Enfermedades virales de la infancia. En Rondón Lugo AJ: *Temas de Dermatología pediátrica. Pautas diagnósticas y terapéuticas.* 1° Ed. Caracas Edit . Ateproca. 2003: 125-146.
 7. Guidelines for the mangement of genital herpes 2002. Centers for Diseases Control and Prevention (CDC). www.cdc.gov
 8. Weiss H. Epidemiology of herpes simplex virus type 2 infection in the developing world. *Herpes* 2004 Apr;11 Suppl 1:24A-35A.
 9. Kimberlin D.W.; Rouse DJ. Genital Herpes. *N Engl J Med* 2004 350: 1970-1977
 10. Malkin JE. Epidemiology of genital herpes simplex virus infection in developed countries. *Herpes* 2004 Apr;11 Suppl 1:2A-23A
 11. Management guidelines for genital herpes. The International Herpes Managemnt Forum. www.ihmf.org.
 12. Marini M.; Oxilia M. *Las Enfermedades de Transmisión Sexual en los Tiempos del Sida.* 1° Ed. Buenos Aires. Editorial Marymar S.A. 1999
 13. Centers of Disease Control and Prevention Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. *MMWR* 2002 (N°-RR6)
 14. Narouz N.; Allan PS.; Wade AH.; Wagstaffe S. Genital herpes serotesting: a study of the epidemiology and patients' knowledge and attitude among STD clinic attenders in Coventry, UK. *Sex Transm Infect* 2003 Feb;79(1):35-41.
 15. Morand P. Natural history of HSV 1 and HSV2 transmission modes and epidemiology consequences of HSV infection on HIV infection. *Prevention. Ann Dermatol. Venereol.* 2002 Apr. 129(4 pt 2): 571-6
-



16. Pebody RG; Andrews N.; Brown D.; Gopal R. et al. Sex Transm Infect 2004 Jun;80(3):185-91
 17. Qutub M.; Akhter J. Epidemiology of genital herpes (HSV-2) among brothel based female sex workers in Bangladesh. Eur J Epidemiol 2003;18(9):903-5
 18. Rodríguez EA. Dermatología del SIDA. Buenos Aires. Editorial R.L. 2000 S.A. 2001
 19. Stone K.; Reiff-Eldridge R.; White A.; Cordero J. et al. Pregnancy Outcomes followings Systemic Prenatal Acyclovir Exposure: Conclusions from the International Acyclovir Pregnancy Registry, 1984-1999. Birth defects Research (Part A)2004; 70:201-207.
 20. Tilli M. Herpes Genital en la Embarazada Adolescente. Rev. de la Sociedad Arg. de Ginecol Inf. Juv. 2004; vol.11: N°15-12 .
 21. Trizna Z.; Tyring SK. Tratamiento antiviral de enfermedades en dermatología pediátrica. En Thiers BH.; Levy ML. Clínicas Dermatológicas: Dermatología Pediátrica. México. Mc Graw Hill Interamericana.1998; 3: 563-576
 22. Van Dyck E.; Meheus AZ.; Piot P. Diagnóstico de laboratorio de las enfermedades de transmisión sexual. OMS.Ginebra 2000
 23. Watts DH.; Brown ZA.; Money D.; Selke S. et al. A Double-Blind, Randomized, Placebo-controlled Trial of Acyclovir in Late Pregnancy for the Reduction of Herpes Simplex Virus Shedding and Cesarean Delivery Am J Obstet Gynecol 2003; 188:836-43.
 24. WHO/HIV_AIDS/2001.05. UNAIDS/01.89E. ISBN 92-9173-144-7.
-



Sociedad Argentina de Dermatología

Secretaría:

Av. Callao 852 - Piso 2°
(1023) Buenos Aires

Tel.: (54-11) 4814-4915/4916 / 4815-4649

Fax: (54-11) 4814-4919

sad@sad.org.ar

[http:// www.sad.org.ar](http://www.sad.org.ar)