



SOCIEDAD ARGENTINA DE DERMATOLOGÍA

Consenso sobre
PAPILOMA VIRUS HUMANO (HPV)
y
HERPES SIMPLEX VIRUS (HSV 1 y 2)

COORDINADORES

Alcira Bermejo - Eduardo A. Rodríguez

SECRETARIOS

Viviana Leiro - Maximiliano Mestroni

PARTICIPANTES

Ricardo Casco
Graciela Fernández Blanco
Karina Ochoa
Viviana Parra
Lía Seefeld
Fabio Leiro
María Alejandra Picconi

-2016-

COMISIÓN DIRECTIVA 2015-2016

PRESIDENTE

Mirta Fortino

VICE PRESIDENTE

Julio Gil

SECRETARIA GENERAL

Cristina Pascutto

PRO SECRETARIO GENERAL

Ariel Sehtman

SECRETARIA CIENTÍFICA

Graciela Pizzariello

PRO SECRETARIA CIENTÍFICA

Lucila Donatti

TESORERO

Italo Aloise

PRO TESORERO

Miguel A. Mazzini

SECRETARIO DE ACTAS

Marcelo Label

VOCALES TITULARES: Jorge Laffargue, Sonia Rodríguez Saa, Beatriz Gómez, Silvina C. González, Gabriela Álvarez Pérez, Miguel I. Fridmanis. **VOCALES SUPLENTE:** Sergio R. Lombardi, Jorge Turienzo, Marcela Bozzini, Martín Lorient, Matías F. Stringa.

ÓRGANO DE FISCALIZACIÓN: *TITULARES*, Mario A. Marini, Manuel F. Giménez, Miguel A.J. Allevato, *SUPLENTE*. Lilian Fossati, Marta La Forgia.

SECCIONES: **Ptes. Bahía Blanca:** Fátima Rénis, **Bonaerense:** Horacio Graffigna, **Chaco:** Alicia Quenardelle, **Comahue:** Pablo Pagano, **Córdoba:** Cristian Danielo, **Corrientes:** Gladys C. Soto, **Jujuy:** Oscar C. Territoriale, **La Plata:** María A. Vereá, **Litoral:** Andrés de la Peña, **Mar del Plata:** Mariana Velocci, **Mendoza:** Lilliam Ruiz, **Misiones:** M. Gabriela González Campos, **Rosario:** Ana G. Molteni, **Salta:** Bruna Bassino, **San Juan:** Carlos González Díaz, **San Luis:** Sandra Ponce, **Sgo. del Estero:** María Florencia Rico, **Tucumán:** Beatriz Gómez.

PAPILOMA VIRUS HUMANO (HPV)

Las lesiones genitales por papiloma virus humano (HPV) se denominan condilomas acuminados.

Se trata de elementos maculosos, papulosos o vegetantes, numerosos o escasos que se localizan en mucosa, semimucosa o piel de la región genital.

Características del HPV

Los papilomavirus humanos se encuentran extendidos en la naturaleza, asociados generalmente a lesiones benignas y pertenecen a la familia *Papillomaviridae*.

Infectan 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 genital femenino y masculino.

Epidemiología

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

Estudios epidemiológicos realizados en Estados Unidos de América, 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 virus de alto riesgo o carcinogénicos: HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82.

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

Evidencias recientes usando la 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 cáncer 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 del HPV se ha encontrado entre 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. Se ha detectado ADN de HPV en el 88% de 388 pacientes con cáncer anal. El HPV 16 es el más frecuentemente asociado con cáncer anal y fue encontrado en el 73% de los pacientes con cáncer anal invasor.

Los HPV 6 y 11 son los que habitualmente se detectan en las verrugas genitoanales 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 raramente 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 genitoanales 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 transmisión

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

Las formas propuestas de transmisión del HPV en la infancia son: sexual (abuso sexual), horizontal (auto y hetero inoculación) 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.

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. Sería la vía más frecuente en niños en quienes HPV genitoanal aparece antes de los 3 años de vida. Cerca del 50% de los recién nacidos de madres portadoras de HPV genital presentan positividad para el virus en faringe.

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.

<u>Cuadro 1</u>
<u>HPV. Transmisión en la infancia</u>
Horizontal
Sexual
Vertical
Perinatal

Cuadro 2

HPV genitoanal en la infancia: conducta clínica

- descartar presencia de verrugas no genitales en el paciente y contactos directos
- descartar abuso sexual.
- descartar otras ITS
- estudiar a la madre (descartar transmisión vertical)
- en otros niños de la familia: buscar lesiones genitoanales y no genitales
- en adultos convivientes estudiar: lesiones genitoanales 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 y para liberarse 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 en humanos. 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.

Clínica

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 puede haber más de una lesión por sitio anatómico (multifocales), presentarse en más de un sitio anatómico (multicéntricas) y maculas pápulas y vegetaciones (polimorfos).

Formas de presentación

Hiperplásicas o condilomas acuminados: vegetaciones color blanco grisáceo, rosado o rojo (cresta de gallo), condiloma acuminado gigante

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 3. Diagnósticos diferenciales

Moluscos contagiosos	Condilomas planos sífilíticos
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	Melanoma
Queratosis seborreicas	Linfangioma
Hemorroides	Angioqueratoma

Diagnóstico

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.

Diagnóstico clínico: el aspecto característico permite una identificación fácil en la mayoría de los casos.

Técnicas de observación:

Genitoscopía (vulva y pene):

No se utiliza más la topicación con ácido acético al 5%. Es una técnica derivada de cuello uterino pero que ocasiona falsos positivos en piel queratinizada.

El examen físico debe realizarse con lupa y luz natural.

Las neoplasias intraepiteliales vulvares (VIN) se subdividen en dos grupos, las producidas por el virus HPV, presentes en pacientes jóvenes y con potencial invasor escaso llamada usual, y la secundaria a lesiones preexistentes como liquen escleroso y

leucoplasia, más frecuente a partir de la quinta década de la vida, denominada diferenciada.

La VIN usual está relacionada con la infección por virus papiloma humano, especialmente los serotipos 16 y 18 y menos frecuentemente el 31, 33, 35, 39 y 52. Se presenta en mujeres jóvenes y aumenta su incidencia en relación a la precocidad de inicio de las relaciones sexuales, el número de parejas, el tabaquismo, el uso de drogas anticonceptivas o inmunosupresoras.

La forma de presentación puede ser muy variada siendo más frecuente la aparición de pápulas o placas, de superficie plana y aterciopelada, de milímetros hasta dos centímetros, únicas o múltiples. La coloración puede ser blanquecina, blanco grisácea, eritematosa y más frecuentemente hiperpigmentada. La afectación de áreas vecinas como ano, vagina o cuello uterino es frecuente (infección viral multicéntrica), por lo que el examen semiológico debe ser exhaustivo y multidisciplinario.

Entidades como la enfermedad de Bowen, la papulosis bowenoide y las eritroplasias, las cuales son producidas por la infección con virus papiloma humano generalmente subtipo 16, corresponden a diferentes formas de manifestación clínica de la VIN usual.

Diagnóstico: se realiza mediante el examen clínico, estudio histopatológico y en los casos que es necesario pruebas de laboratorio para determinar infección por HPV.

Histopatológicamente todos los subtipos de VIN se caracterizan por hiperqueratosis con paraqueratosis y acantosis. Dentro de la VIN usual, el subtipo verrugoso presenta además de lo descrito, papilomatosis con displasia epitelial, abundantes mitosis, células disqueratósicas y coilocitos. El subtipo basaloide se caracteriza por células similares a las basales pero más pequeñas, con escasos o sin coilocitos y sin células disqueratósicas. Las formas mixtas son las más frecuentes.

Diagnóstico diferencial:

Condilomas acuminados, condilomas planos sifilíticos y queratosis seborreicas. Menos frecuentemente psoriasis, liquen plano, liquen escleroso, eccema, acantosis nigricans.

Pronóstico:

El pronóstico de la VIN aún es incierto dependiendo de su origen.

Se ha descrito la involución espontánea de las lesiones en el transcurso de un año en el 1 al 10% de los casos de las VIN tipo usual y la transformación a carcinoma espinocelular (CEC) invasor ha sido reportada en un 9 a un 88% de las pacientes, siendo más frecuente en las VIN asociadas a liquen escleroso.

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.

Screening de la Neoplasia Intraepitelial Anal (AIN) como profilaxis del Cáncer de Ano

Teniendo en cuenta el impacto que el PAP y la colposcopia cervicales tuvieron sobre el cáncer del cuello uterino y la importancia del diagnóstico precoz para el pronóstico del cáncer de ano, algunos autores sugieren realizar pesquisa del cáncer anal en forma rutinaria para la población de alto riesgo (pacientes HIV positivos, hombres que tienen

sexo con hombres, mujeres con antecedentes de lesiones de alto grado o cáncer del Tracto Genital Inferior, y pacientes inmunosuprimidos).

Se conoce la asociación entre la AIN como lesión precursora del Cáncer de Ano y su estrecha relación con la infección por el HPV.

El método propuesto para la detección consiste en la realización de un PAP anal, seguido en caso de ser positivo de un examen magnificado del conducto anal.

El PAP anal consiste en la introducción de un hisopo húmedo en el conducto anal para obtener células para su estudio citológico. La citología se nombra de acuerdo con el sistema de Bethesda revisado.

La sensibilidad de la citología oscila alrededor del 80% y la especificidad para identificar el grado de severidad de la lesión es de alrededor del 40%.

Cualquier resultado citológico anormal obliga a la evaluación magnificada del conducto anal.

Con el paciente despierto o sedado, se coloca un anoscopio de plástico transparente en el conducto anal y a través de éste una gasa humedecida con ácido acético al 3-5%. Se retira el anoscopio y se deja la gasa de uno a dos minutos. Luego de esto, se introduce nuevamente el anoscopio y se examina cuidadosamente la región perianal y el conducto anal con ayuda de un colposcopio, con especial atención en la unión escamo columnar a nivel de la línea dentada y la zona de transformación que asienta inmediatamente proximal a ésta.

Las lesiones por HPV se tornan más blanquecinas que el tejido normal y presentan un aspecto de puntillado, mosaico y/o vasos atípicos.

Los hallazgos anoscópicos deben orientar al cirujano sobre la mejor zona a biopsiar, pero es importante obtener la confirmación histológica de toda lesión ya que la correlación entre la imagen anoscópica y la histología no es satisfactoria.

Si la biopsia revela la presencia de una lesión intraepitelial de alto grado o un carcinoma escamoso del ano se debe realizar el tratamiento indicado.

Por otro lado, si se trata de una lesión de bajo grado se puede optar por una conducta expectante realizando PAP en 3 a 6 meses para evaluar la remisión o progresión a H-SIL.

En caso de que el paciente tenga un PAP negativo, y el examen proctológico no evidencia lesiones, se recomienda nuevo control en 12 meses en los pacientes HIV positivos y en dos años en los HIV negativos.

Diagnóstico histopatológico: biopsia

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

Técnica: se puede realizar con punch o bisturí. En condilomas gigantes se aconseja tomar la biopsia de la base del mismo y realizar múltiples tomas.

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.

Diagnóstico virológico

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 en humanos. Esto marcó un hito, señalando a la infección por HPV como condición necesaria para la

génesis del tumor. De esta manera se abrió un nuevo campo para la aplicación de la detección viral en la clínica y el desarrollo de vacunas para la prevención.

Hay más de 100 tipos virales distintos de HPV identificados hasta el momento. Aproximadamente cuarenta de ellos infectan las mucosas; se dividen en dos grupos con diferente categoría de riesgo de desarrollo de cáncer: los HPV *de bajo riesgo* (HPV-BR) entre los que se incluyen los HPV tipos 6, 11, 42, 43 y 44, comúnmente presentes en las lesiones benignas con mínimo riesgo de progresión maligna, y los HPV *de alto riesgo* (HPV-AR) que abarcan los HPV tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68, los cuales, bajo la forma de infección persistente, pueden conducir a la transformación neoplásica. Estos virus son considerados carcinógenos clase I, según lo sugerido por la Agencia Internacional de Investigación sobre Cáncer (IARC 2009)

Se han desarrollado numerosas estrategias metodológicas que detectan un amplio espectro de tipos de HPV-AR; sin embargo, solo un pequeño subgrupo de ellas ha documentado la validación clínica para cualquiera de las indicaciones habituales de la detección de estos virus. Las pruebas de HPV que no estén validadas y que no hayan demostrado confiabilidad, reproducibilidad y exactitud no deben ser usadas en el manejo clínico. Una vez incorporada una prueba de HPV en el laboratorio, es esencial que el procedimiento completo sea sometido a un continuo y riguroso control de calidad para evitar prácticas subóptimas, potencialmente dañinas.

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 anogenitales. 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 puede contribuir al manejo más adecuado del paciente, aconsejándose su aplicación en las siguientes situaciones:

1. *Esclarecimiento de diagnósticos clínicos dudosos o discordantes post histología.*
2. *Control post-terapia:* luego de haber completado el tratamiento, 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 6-8 meses después de terminado el tratamiento.
3. *Tamizaje primario* para detectar cáncer cérvico-uterino y lesiones precursoras en mujeres a partir de los 30 años: son pruebas sensibles, altamente reproducibles, objetivas (con mínima influencia del operador) y con estándares para control de calidad de uso en cada tanda de determinaciones. Su elevado valor predictivo negativo (cerca al 100%) ha permitido considerar la ampliación del intervalo de tamizaje, espaciando los controles al menos 5 años. En Argentina, el Programa Nacional de Prevención del Cáncer Cérvico-Uterino (Ministerio de Salud de la Nación) implementó el tamizaje primario empleando la prueba de HPV, con el triaje por citología en aquellas mujeres que dieron la

prueba de HPV positiva, a fin de confirmar la presencia de anomalías citológicas. Esta estrategia se inició en 2011 en la provincia de Jujuy, para mujeres entre los 30 y 64 años; en 2014 se extendió a Catamarca, Misiones y Neuquén y en forma gradual se incluirá a todo el país.

Técnicas para la detección y tipificación de HPV para uso clínico

Las muestras clínicas pueden ser: células (hisopado o preferentemente cepillado).

Hay varias técnicas de uso en la práctica clínica para la detección de HPV. Dentro de las pruebas que detectan el ADN de los HPV-AR, que se encuentran licenciadas y disponibles en nuestro país:

- *Captura de Híbridos 2 (HC2)*: desarrollado originalmente por *Digene Corporation* (Gaithersburg, MD, EE. UU) y actualmente comercializado por *Qiagen* (MD, EE. UU). Es la prueba más antigua y más frecuentemente usada a nivel mundial. Se fundamenta en una hibridación de ácidos nucleicos en fase líquida. Las células cérvico-vaginales son tratadas con una solución alcalina desnaturizante que expone el material genético. La hibridación se lleva a cabo en condiciones de alta exigencia con una mezcla de ribosondas (sondas ARN) correspondientes a los 12 tipos de HPV-AR (HPVs 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) más el HPV-68 (Mezcla B). La presencia de cualquiera de estos virus en la muestra permite la formación de un híbrido ADN viral (muestra)- ARN sonda que es reconocido por un anticuerpo monoclonal específico conjugado con fosfatasa alcalina. El revelado de los híbridos se realiza por la acción de un sustrato quimioluminiscente, necesiéndose un aparato especial (luminómetro) para realizar la medición de la luz emitida. Esta lectura final, además de permitir saber si la muestra resultó o no positiva, permite una semicuantificación. La prueba no identifica tipos virales individuales; detecta la presencia de uno o más tipos de HPV-AR, sin genotipificar.

- *Cobas® 4800 HPV Test (Roche Molecular Systems Inc., Alameda, CA, EE. UU)*: técnica más reciente que detecta los 14 tipos de HPV-AR, con la concomitante identificación individual de los HPV tipos 16 y 18. Su diseño se basó en los resultados de estudios clínicos que demostraron un potencial oncogénico notablemente superior de los tipos de HPV 16 y 18 comparado con otros tipos de HPV-AR. Presenta un formato automatizado, compuesto por el equipo cobas X para la preparación de la muestra y el cobas Z y el software necesarios para la realización de una PCR en tiempo real que amplifica un fragmento de gen viral L1. Esta reacción incluye una amplificación génica y detección simultánea del ADN amplificado en “tiempo real”. Este ensayo está dirigido a la detección de cualquiera de los 12 tipos de HPV-AR (IARC-2009), más los HPVs 66 y 68; además permite identificar en forma individual, en la misma tanda a los HPV 16 y 18. Los resultados aparecen en pantalla diferenciados en cuatro canales: genotipo 16, genotipo 18, otros HPV-AR y beta-globina que se usa como control interno en cada muestra.

Debe destacarse la importancia de realizar un estricto control de calidad de las técnicas empleadas, al igual que su validación preferentemente contactando con el Laboratorio Nacional de Referencia (En Argentina es el Servicio Virus Oncogénicos del Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas-ANLIS “Dr. Carlos G. Malbrán, dependiente del Ministerio de Salud de la Nación).

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

En la infancia, la tipificación puede orientar a la fuente de transmisión, pero no al modo de transmisión. Por lo tanto, la presencia de un subtipo mucoso, como el 6 o el 11, puede sugerir el origen genital, pero no distinguir si fue transmitido por vía perinatal o por abuso sexual penetrante. De manera similar el aislamiento del tipo 2, cutáneo, puede sugerir la adquisición desde verrugas cutáneas comunes, pero no distinguir entre una autoinoculación o una heteroinoculación inocente, e incluso, tocamientos abusivos por contacto digital vaginal o anal.

Tratamiento

El manejo de las lesiones depende de la extensión del cuadro, del tiempo de evolución, de la forma clínica, del estado inmunológico y del 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 no hay certeza de su erradicación.

La existencia de múltiples modalidades terapéuticas refleja la ausencia de un tratamiento antiviral eficaz. (cuadro 4)

Cuadro 4. Tipos de tratamientos

FÍSICOS

Radiofrecuencia-Leep

Cirugía

Láser

Electrocoagulación

Criocirugía

QUÍMICOS

Tricloroacético (TCA)

Podofilina

Podofilotoxina

INMUNOMODULADORES

Interferón

Imiquimod

5-fluoruracilo

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.

Asimismo se pueden emplear métodos combinados en las presentaciones más rebeldes.

Tratamientos realizados por el médico:

Podofilina al 25- 50% en tintura de Benjuí. Su efecto radica en su poder citotóxico. Puede producir irritación local y ulceración.

Aplicación semanal. Se necesitan varias sesiones.

Se debe higienizar a las 4 horas de su aplicación. Está contraindicado en el embarazo.

Tricloroacético al 50%, 70%, 90%. Produce destrucción de la queratina.

Puede producir irritación local y ulceración.

Se debe aplicar en forma semanal, puntual sobre las lesiones. Se puede utilizar en la mujer embarazada. Evitar el uso en zona muy cercana a orificio anal por la posibilidad de cicatrización retráctil.

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.

Tratamientos aplicados por el paciente:

Podofilotoxina al 0,5% en solución o gel. Derivado de la podofilina con menor riesgo de toxicidad.

Produce irritación local.

Se debe aplicar dos veces por día durante tres días, seguido por 4-7 días sin tratamiento.

Este ciclo puede ser repetido, si es necesario, hasta cuatro veces.

No se utiliza en la embarazada.

Imiquimod al 5% y al 3,75% en crema

Inmunomodulador con efecto antiviral y antitumoral.

Puede producir eritema, erosión, excoiación, descamación y edema

Al 5% se coloca una vez por día durante 6 a 10 horas, 3 veces por semana por 16 semanas

Al 3,75% se usa en forma diaria.

Si bien se utiliza en niños, no se conoce su seguridad en menores de 18 años ni en embarazadas

5-fluoruracilo al 5% en crema. Es un antimetabolito con efecto quimioterápico. Es poco tolerado. Puede producir ardor, dolor, edema, ulceraciones. Se aplica 1 a 2 veces por semana, durante 4 a 8 horas por 3 a 8 semanas.

El 5-fluoruracilo: 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.

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

Métodos destructivos físicos realizados por el médico.

Criocirugía

Puede producir eritema, ardor, edema, ampollas y dolor. Aplicación semanal o quincenal

Extirpación quirúrgica, afeitado, electrocoagulación, radiofrecuencia o láser CO2.
Puede producir cicatrices hipertróficas y dolor
Una única sesión puede ser efectiva, 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.

Se utiliza al 50-70-90% semanal.

Podofilino 25-50% se aplica 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.

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 de 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 es el patrón oro en el tratamiento de los condilomas acuminados. 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 láser 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 si bien se utiliza en niños, no existe aún experiencia con el uso de imiquimod en menores de 18 años.

Tratamientos realizados por el médico en la infancia

Podofilina al 25% en tintura de Benjuí

Ácido Tricloroacético al 30-50%

Seguimiento:

Consiste en manejar las complicaciones del tratamiento y detectar la recurrencia.

HPV e inmunosupresión

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. Solo 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 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, para evitar el transporte aéreo de partículas virales y su inoculación a distancia.

HPV Vacunas

En la actualidad se dispone de tres vacunas contra el HPV autorizadas por la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. (FDA). La vacuna bivalente (Cervarix®), la tetravalente (Gardasil®) y la nonavalente (9 Gardasil®).

Las tres vacunas protegen contra el HPV 16 y 18, los cuales causan el 66% de los cánceres cervicales y la mayoría de los cánceres vinculados al HPV. La vacuna tetravalente previene cuatro tipos del HPV: HPV 16 y 18, así como también contra el 6 y el 11, que causan la mayoría de las verrugas genitales. La vacuna nonavalente protege contra 5 tipos de HPV adicionales: 31, 33, 45, 52 y 58, que causan el 15 % de los cánceres de cuello uterino.

La vacuna tetravalente y la nonavalente también han mostrado que protegen contra los cánceres de ano, vagina y vulva. Ambas vacunas están autorizadas para su administración en los hombres.

La vacunación, ya sea con la vacuna contra el HPV bivalente, tetravalente o nonavalente, se recomienda para protegerse contra los tipos del HPV 16 y 18, y para prevenir el cáncer del cuello uterino y precánceres en las mujeres. La administración de la vacuna tetravalente y nonavalente se recomienda para la protección contra los tipos de HPV 16, 18, 6 y 11, y para la prevención de cánceres y precánceres de cuello uterino, vulva o vaginales en las mujeres, así como cánceres y precánceres anales, y verrugas genitales en las mujeres y en los hombres.

Todas estas vacunas se administran en una serie de 3 dosis. No existen datos suficientes sobre la eficacia de las vacunas cuando se aplican menos de tres dosis.

Recomendaciones sobre la administración de las vacunas

Las tres vacunas del HPV se recomiendan como parte de la rutina en niñas de 11 y 12 años de edad. La serie de vacunación puede comenzar a administrarse a partir de los 9 años de edad. También se recomienda la vacunación a las mujeres de 26 años de edad que no hayan sido vacunadas previamente o no hayan completado las 3 dosis.

La vacuna tetravalente y nonavalente pueden aplicarse de rutina en varones de 11 a 12 años y en aquellos que a la edad de 21 años no hayan sido vacunados previamente o no hayan completado la serie de dosis de vacunación. Los varones entre 22 y 26 años también pueden recibir estas vacunas.

Otras poblaciones pasibles de ser vacunadas (mayor vulnerabilidad)

- Hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y hombres bisexuales.
- Personas con sistemas inmunitarios debilitados (incluye el VIH) hasta los 26 años de edad (siempre 3 dosis).

Estas vacunas no tendrían efectos terapéuticos en las enfermedades asociadas al HPV, aunque existen comunicaciones esporádicas que refieren resolución de verrugas existentes causadas por el HPV luego de la vacuna tetravalente. Se requieren futuros estudios.

Lo ideal es que los pacientes se vacunen antes del inicio sexual, que es cuando podrían exponerse al HPV. Los pacientes que ya estén infectados por uno o más tipos del HPV aún pueden recibir protección contra los otros tipos de este virus que todavía no hayan adquirido.

En la Argentina a partir del 2011, se incorpora la vacuna contra HPV al calendario de vacunación nacional.

Actualmente se aplica la vacuna tetravalente a todas las niñas a partir de los 11 años de edad.

La vacunación es gratuita y obligatoria.

La ANMAT también aprobó el uso de la vacuna tetravalente en varones de 9 a 26 años.

Recomendación de vacunación hasta los 26 años de edad

Las vacunas contra el HPV están aprobadas para las mujeres y los hombres de 26 años o menos. Las vacunas ofrecen mayor beneficio cuando se administran a los niños y a las niñas de 11 o 12 años de edad.

Al igual que los estudios en mujeres más jóvenes, los ensayos clínicos de la vacuna tetravalente en mujeres mayores de 26 años mostraron que la vacuna es segura. Este estudio también mostró que la vacuna era eficaz en las mujeres sin evidencia de estar o haber estado infectadas con los tipos de HPV prevenibles por la vacunación. Sin embargo, el estudio demostró que la protección era limitada o que no existía protección contra la enfermedad en la población general del estudio. Ninguna vacuna ha sido autorizada en los Estados Unidos para usarse en mujeres mayores de 26 años. Aunque no se recomienda que las mujeres mayores de 26 años reciban la vacuna contra el HPV,

estas deben realizarse las pruebas de detección del cáncer de cuello uterino de acuerdo a las recomendaciones actuales.

Administración de las vacunas

Las vacunas contra el HPV se deben administrar en una serie de tres inyecciones intramusculares en un periodo de seis meses. La segunda y tercera dosis se debe aplicar a los dos y a los seis meses después de la primera dosis.

Las vacunas se pueden administrar en la misma consulta con otras vacunas apropiadas a la edad, como las vacunas toxoide tetánica, toxoide diftérica reducida y tos ferina acelular (Tdap), antimeningocócica conjugada cuadrivalente (MCV4), contra la influenza, y contra la hepatitis B.

Se debe solicitar a las personas que reciben la vacuna que se queden en observación durante 15 minutos luego de su aplicación.

Las recomendaciones sobre las pruebas de detección del cáncer de cuello uterino no han cambiado para las mujeres que reciben la vacuna contra el HPV.

Las vacunas contra el HPV ofrecen un enfoque nuevo y prometedor para la prevención del HPV y las afecciones asociadas a este virus. No obstante, no remplazan otras estrategias de prevención como la detección del cáncer de cuello uterino de manera habitual mediante la prueba de Papanicolaou debido a que las vacunas no protegen contra todos los tipos del HPV.

Los controles deben comenzar a partir de los 21 años y continuar hasta los 65 años tanto para mujeres vacunadas como no vacunadas.

Todos los pacientes vacunados deben continuar practicando sexo sin riesgo (uso del condón), debido a que la vacuna no protege contra las otras infecciones de transmisión sexual. Aunque los condones no protegen completamente contra el HPV, pueden reducir la probabilidad de contraer el HPV y presentar enfermedades relacionadas a este virus, siempre que se usen al tener relaciones sexuales y de manera correcta. También pueden disminuir el riesgo del HPV teniendo relaciones mutuamente monógamas con una pareja que no ha tenido parejas sexuales o ha tenido pocas o limitando el número de parejas sexuales.

Composición de las vacunas

Las vacunas contra HPV están hechas de partículas no infecciosas similares al HPV (VLPs, por sus siglas en inglés) y no contienen timerosal ni mercurio como conservante. Las vacunas usan diferentes sustancias adyuvantes. La vacuna tetravalente usa adyuvante de alumbre (225 µg de sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo), la vacuna nonavalente usa adyuvante de alumbre (550 µg de sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo) y la vacuna bivalente usa AS04 (500 µg de hidróxido de aluminio y 50 µg 3-O-deacyl-4'-monofosforil lípido A).

Precauciones y contraindicaciones

Las vacunas contra el HPV están contraindicadas en personas con antecedentes de hipersensibilidad inmediata a cualquier componente de la vacuna. Las vacunas tetravalente y nonavalente están contraindicadas en las personas con antecedentes de hipersensibilidad inmediata a la levadura. La vacuna bivalente en jeringas precargadas está contraindicada en las personas con alergias anafilácticas al látex. Las vacunas no están recomendadas en mujeres embarazadas. Aunque no se han evidenciado resultados adversos en embarazos o problemas en fetos en desarrollo, los datos disponibles sobre vacunación durante el embarazo son muy limitados. Cualquier exposición a la vacuna

durante el embarazo debe ser reportada al correspondiente registro de vacunas contra el HPV en el embarazo:

- o La línea gratuita para Gardasil® es 0800-986-8999
- o La línea gratuita para Cervarix® es 0888-452-9622

Si una mujer se encuentra embarazada luego del inicio de la vacunación debe discontinuar el esquema y completar las tres dosis al finalizar la gestación. Si la vacuna fue aplicada durante el embarazo, no es necesario tomar intervención.

Las vacunas contra el HPV pueden administrarse a mujeres lactantes, pacientes con enfermedades leves con complicaciones, como diarrea o infecciones leves de las vías respiratorias superiores con o sin fiebre. Pacientes con enfermedades agudas de intensidad moderada o grave deben esperar a vacunarse hasta que se mejoren de la enfermedad.

También pueden vacunarse mujeres que hayan tenido resultados anormales o ambiguos a las pruebas de Papanicolaou, un resultado positivo a la prueba del HPV o verrugas genitales. Sin embargo, se debe advertir a estos pacientes que los datos obtenidos en estudios no indican que la vacuna tendrá algún efecto terapéutico en las anomalías detectadas por la prueba de Papanicolaou, en la infección por el HPV o en las verrugas genitales.

Puede indicarse a pacientes inmunodeprimidos, ya sea por motivo de una infección, enfermedad o un medicamento. Sin embargo, la respuesta inmunitaria a la vacunación y la eficacia de la vacuna pueden ser menores en las personas inmunodeprimidas.

Seguridad de la vacuna contra el HPV

Los estudios realizados indican que las vacunas contra el HPV son seguras. Las reacciones adversas que fueron notificadas durante estos estudios incluyen dolor en el lugar en el que se administró la inyección, fiebre, mareos y náuseas. .

La FDA y CDC han establecido un plan detallado para vigilar la seguridad de ambas vacunas después de haber sido aprobadas. Para obtener más información sobre el Sistema de Notificación de Reacciones Adversas a las Vacunas (VAERS) visite www.vaers.hhs.gov.

Eficacia de la vacuna contra el HPV

El estudio principal sobre la eficacia de la vacuna bivalente se realizó en mujeres jóvenes de 15 a 25 años. En las mujeres que no habían sido previamente expuestas a un tipo de HPV para el cual existe protección, los ensayos clínicos demostraron una eficacia del 93% de la vacuna en la prevención de los precánceres cervicales causados por el HPV 16 y 18.

En todos los estudios de la vacuna bivalente contra el HPV, más del 99% de las mujeres presentaron una respuesta de los anticuerpos 16 y 18 del HPV al mes de completar las 3 dosis.

Los estudios de eficacia principales de la vacuna trivalente se llevaron a cabo en mujeres y hombres jóvenes (de 16 a 26 años de edad). Entre personas no previamente expuestas a un tipo de HPV para el que existe protección, los estudios clínicos indicaron casi un 100% de eficacia en la prevención de los precánceres de cuello uterino, cervicales, vulvares y las verrugas genitales en las mujeres por estos tipos de vacuna; así como también demostraron un 90% de eficacia en la prevención de verrugas genitales y un 75% en la prevención de precánceres anales en los hombres.

En mujeres ya infectadas con un tipo de HPV para el cual la vacuna ofrece protección, las vacunas no previenen la enfermedad de ese tipo de HPV pero protege contra otros tipos. Se realizaron estudios de inmunogenicidad de ambas vacunas en niñas de 9 a 15

años de edad. Más del 99% de las niñas vacunadas en estos estudios generaron anticuerpos después de haber recibido la vacuna.

La inmunogenicidad sería similar en la vacuna tetravalente y la nonavalente pero la eficacia es mayor para la nonavalente.

Duración de la protección que ofrece la vacuna:

Los estudios indican que la protección que ofrece la vacuna es de larga duración. Los estudios actuales indican que las vacunas son eficaces, y no hay evidencia de que la inmunidad disminuya. Esta información se actualizará en cuanto se disponga de datos adicionales relacionados con la duración de la protección.

Por último cabe destacar que el cáncer de cuello uterino afecta desproporcionadamente a las mujeres de bajo nivel socioeconómico, que no tienen acceso frecuente a la atención médica. Esta población es la que más se beneficiaría con la vacunación contra el HPV.

Bibliografía recomendada

1. Leiro V, Bermejo A. HPV vacunas. *Dermatol Argent* 2008; 4: 308-311.
2. Joura E A, Giuliano AR, Iversen OE, *et ál.* Broad Spectrum HPV Vaccine Study. A 9- Valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med* 2015; 372:711-723.
3. Markowitz L, Dune EF, Saralya M, *et ál.* Centers of Disease Control and Prevention (CDC) Human papillomavirus vaccination recommendations of the Advisory Committee on immunization Practices (ACIP) *MMWR Recomm Rep* 2014 ;63(RR-05).
4. CDC. Human papillomavirus (HPV) –associated cancers. Atlanta , GA: US Department of Health and Human Services, CDC. <http://www.cdc.gov/cancer/hpv/statics/cases.htm>
5. Primer Consenso de Diagnóstico, Tratamiento y Prevención de las Enfermedades de Transmisión Sexual SADI. Buenos Aires. 11 de noviembre 2011
6. http://www.cdc.gov/std/gisp/gisp-protocol-feb-2015_v3.pdf

VIRUS HERPES SIMPLEX (HSV 1 y 2)

INTRODUCCIÓN

El término herpes proviene del griego "herpein" que significa serpentear. El herpes es una infección viral crónica de distribución mundial causada por el herpes simplex (HSV). Se describen dos tipos muy relacionados entre sí, el herpes simplex tipo 1 (HSV-1) y el herpes simplex tipo 2 (HSV-2). Pertenecen a la familia Herpesviridae, sub-familia alphaherpesviridae, grupo de virus ADN bicatenario con cubierta lipídica. Las diferencias entre ambos radican en la distinta naturaleza antigénica de las proteínas que forman parte de su envoltura; el HSV-1 está principalmente asociado a infecciones orales y el HSV-2 a infecciones genitales, aunque ambos tipos pueden causar lesiones en cualquier región de la piel o mucosas. Poseen capacidad de producir infecciones agudas y luego permanecer latente por meses o años, pudiendo reaparecer periódicamente según el estado inmunológico del huésped.

PATOGENIA

Se describen cuatro etapas en su mecanismo patogénico:

1. Contacto del virus con la mucosa o la piel erosionada.
2. Replicación viral en células de la epidermis que conduce a la característica vesiculización del tejido.
3. Extensión del virus por vía de los nervios sensoriales y autónomos, acantonándose en los ganglios sensitivos que caracterizan el estado latente de la infección.
4. Reactivación intermitente.

Respuesta inmune:

La replicación del HSV, en las células epiteliales, desencadena una respuesta inmune innata que implica los receptores tipo Toll 2, la liberación de citoquinas y la activación de los macrófagos, las células dendríticas y los linfocitos NK. Los déficits del sistema inmune innato se han asociado con una enfermedad por HSV más severa. Los linfocitos T CD4 + y CD8 + desempeñan un importante papel en el control de la propagación del virus a las células neuronales, disminuyendo el número de copias virales presentes durante la latencia. Curiosamente, los estudios recientes indican que el HSV se extiende selectivamente a las áreas con bajo número de células T residentes. La inmunidad humoral jugaría un rol importante en las respuestas locales durante la recurrencia o cuando está localizada en el tracto genital.

La infección por un tipo de HSV en un sitio no protege contra su aparición en otro lugar pero los signos y síntomas son mucho más leves. La infección por el HSV-1 no confiere protección contra el HSV-2 pero atenúa la clínica de su adquisición.

HERPES ORAL

EPIDEMIOLOGÍA

La mayoría de las infecciones herpéticas orofaciales son debidas al HSV-1 y con menor frecuencia al HSV-2. Se transmite en forma directa (contagio interhumano) o en forma más rara por fómites; existe un pequeño porcentaje de individuos (5%) con desprendimiento asintomático de partículas virales intactas en la saliva (portadores asintomáticos) que explica una parte significativa de los contagios.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las afecciones ocasionadas, por cualquiera de estos virus, son indistinguibles desde el punto de vista clínico. Se sospecha con la aparición de disestesias, ardor o dolor en el sitio donde aparecerán las lesiones, seguidas de edema y enrojecimiento con ulterior aparición de vesículas, erosiones y costras agrupadas.

Primoinfección herpética:

La infección primaria suele ser asintomática en la mayoría de los casos (>90%). En un grupo pequeño de pacientes, tras un período de incubación de 2 a 12 días (promedio de 4 días), la misma se manifiesta con fiebre, malestar general, artralgias y adenomegalias cervicales junto con vesículas que se erosionan en una superficie considerable de la cavidad oral ocasionando una importante odinofagia; en estos casos el cuadro suele durar de 2 a 4 semanas.

Recurrencia:

Consisten en brotes, generalmente en el mismo sitio, de vesículas agminadas que se erosionan y forman costras en individuos previamente infectados. Las mismas son más focalizadas (la mayoría aparecen sobre la semimucosa labial y la piel circundante), menos sintomáticas y duraderas que la primoinfección; por otra parte son menos frecuentes con el HSV-1 que con el HSV-2.

Muchas veces estas recurrencias están desencadenadas por diversos factores como fiebre, tensión psíquica, menstruación, exposición a luz ultravioleta, clima frío, trauma mecánico o inmunosupresión.

HERPES GENITAL

EPIDEMIOLOGÍA

La morbilidad, la naturaleza crónica de la infección con episodios de reactivación y las posibles complicaciones como el herpes neonatal ha convertido al herpes genital en una gran preocupación para los pacientes y la salud pública. Es actualmente la ITS (infección de transmisión sexual) más frecuente y la primera causa de erosión genital en el mundo. La mayoría de los casos son causados por el HSV-2, sin embargo una proporción creciente de las infecciones anogenitales se han atribuido a la infección por el HSV-1, en especial en las mujeres jóvenes y los hombres homosexuales.

La prevalencia de la infección es muy baja en niños y adolescentes pero aumenta con la edad, siendo la primoinfección habitual a partir de la pubertad por contacto sexual; a los 30 años de edad alrededor del 25% de la población tienen anticuerpos anti-HSV-2. La incidencia es variable según se trate de países desarrollados o no, así como de áreas urbanas o rurales y ha ido incrementándose año tras año; más de 45 millones de personas en los Estados Unidos están infectadas con el HSV-2 y más de un millón de nuevos casos se diagnostican cada año, donde la incidencia es mayor entre los 22 a 24 años de edad (50/100.000 para los casos sintomáticos y 160/100.000 para los asintomáticos).

Muchas personas infectadas por el HSV-2 no tienen diagnóstico, sus infecciones son leves o no reconocidas, eliminando virus de forma intermitente en la zona anogenital. Más del 70% de todas las infecciones son transmitidas durante los episodios asintomáticos.

Factores de riesgo que favorecen la infección:

- Sexo: más frecuente en las mujeres.

- Raza: más frecuente en la raza negra.
- Estado civil: más frecuente en los divorciados.
- Lugar de residencia: más frecuente en las grandes ciudades que en las pequeñas.
- Número de compañeros sexuales: a mayor número mayor riesgo de infección.

La principal vía de transmisión es por contacto sexual anogenital, menos frecuentemente por orogenital; en este último caso el agente etiológico suele ser el HSV-1. El panorama actual marca un cambio importante en el pensamiento tradicional sobre la infección por HSV pues la enfermedad anogenital puede ser ocasionada por cualquiera de los dos virus (HSV-1 y HSV-2).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

De acuerdo a la presencia de signos y síntomas:

- **Infección asintomática:** es la que padece una persona que carece de historia, signos o síntomas de la enfermedad pero el virus está presente en la superficie de la piel o mucosa. Aproximadamente el 20% de los pacientes con anticuerpos frente al HSV-2 son verdaderamente asintomáticos o tienen lesiones en localizaciones imposibles de observar. El grupo restante posee lesiones que no son reconocidas como tales por el propio paciente o por el médico que le atiende. El descubrimiento de que muchos pacientes asintomáticos eliminan virus tiene importantes implicaciones para la salud pública; de hecho, los datos indican que la mayoría de las transmisiones por HSV se producen mientras los pacientes permanecen asintomáticos, a pesar de que hay un mayor riesgo de transmisión cuando poseen lesiones activas y una carga viral mayor.
- **Infección sintomática:** la replicación activa del virus se manifiesta por las lesiones y síntomas característicos. Si es la primera vez que presenta esta sintomatología se clasifica como **primer episodio**. Dependiendo del estado inmunológico del paciente, se subdividen en **primoinfección herpética** si en el momento de la enfermedad no se detectan anticuerpos frente a ninguno de los dos tipos de HSV, e **infección inicial no primaria** o **primer episodio no primario** cuando sí existen anticuerpos frente a uno o ambos tipos. Si el paciente ha sufrido anteriormente al menos un brote similar, se dice que estamos ante una **recidiva** o **recurrencia**.

Primoinfección herpética:

Por lo general pasa inadvertida. En los casos sintomáticos, tras el contacto con el HSV, hay un período de incubación de 3 a 50 días (en ocasiones más prolongado) hasta la aparición de las lesiones en el sitio de inoculación (primoinfección sintomática). El paciente refiere prurito, dolor o ardor con posterior desarrollo de vesículas en ramillete, simétricas, que dan lugar a erosiones de contornos arciformes, costras y restitución ad-integrum del epitelio en 2 a 3 semanas. En el hombre se afecta glándula, surco balanoprepucial, prepucio o uretra (uretritis); en casos de varones homosexuales o bisexuales puede comprometerse el recto (rectitis). En la mujer la primoinfección suele ser más severa y comprometer labios mayores y menores, perineo, región perianal, vagina o cuello uterino (cervicitis).

En forma habitual se acompaña de adenopatías regionales aflegmáticas y dolorosas. En el 30 % de los infectados existe compromiso del estado general con fiebre, mialgias, parestesias sacras, astenia y cefalea.

La manifestación severa bilateral no es exclusiva de la primoinfección.

Recurrencia:

Definida como la reactivación del HSV que sigue a la primoinfección o infección inicial, ocurre aproximadamente en el 57% al 89% de los individuos con antecedentes de infección primaria genital por HSV-1 o HSV-2, respectivamente. La recurrencia es típicamente menos grave y de duración más corta que la infección primaria.

Su presentación es precedida por síntomas prodrómicos (prurito, ardor) y se caracteriza por un menor número de vesículas de disposición asimétrica, evolucionando con erosiones que desaparecen luego de 1 a 2 semanas. Las adenopatías son raras.

Son muy frecuentes las formas atípicas, que suelen pasar desapercibidas por el paciente y su médico.

Factores desencadenantes:

Endógenos:

a) *fisiológicos*: menstruación, embarazo.

b) *patológicos*: trastornos psiquiátricos o psicológicos (depresión, stress, neurosis), disendocrinias (diabetes, enfermedad de Addison, enfermedad de Cushing, alteraciones tiroideas u ováricas), HIV e inmunocompromisos de otro tipo.

Exógenos:

Traumatismos, infecciones, medicamentos, drogadicción, rayos UV.

Complicaciones:

- En el área genital: coinfección o sobreinfección agregada.
- Extragenitales:
 - ✓ Queratoconjuntivitis
 - ✓ Meningitis/ Encefalitis
 - ✓ Panadizo herpético
 - ✓ Erupción variceliforme de Kaposi
 - ✓ Eritema multiforme

HSV resistente al aciclovir

Si las lesiones persisten o se repiten en un paciente en tratamiento activo antiviral debe sospecharse resistencia y ser manejado en consulta con un especialista en enfermedades infecciosas. Todas las cepas resistentes al aciclovir también son resistentes al valaciclovir y la mayoría al famciclovir. El foscarnet (40-80 mg/Kg/8hs por vía IV hasta alcanzar la resolución clínica) es a menudo eficaz para el tratamiento del herpes genital resistente al aciclovir. El cidofovir (5 mg/Kg por vía IV, una vez por semana) también podría ser eficaz. El imiquimod es una alternativa tópica así como el cidofovir tópico en gel al 1%; estas preparaciones deben aplicarse a las lesiones una vez al día durante 5 días consecutivos.

Vacuna terapéuticas

Las vacunas terapéuticas son otra posible estrategia para el manejo de los pacientes con infección por HSV; de hecho ensayos clínicos han examinado la eficacia entre individuos con herpes recurrentes, aunque con resultados decepcionantes. Sin embargo, los actuales conocimientos sobre la respuesta inmune del huésped han dado lugar a nuevas vacunas con el objeto de obtener respuestas de células T mediante el uso de péptidos del HSV (HerpV), con resultados prometedores en modelos animales, células humanas *in vitro* y ensayo de fase I. Se están diseñando estudios de fase I / IIa para examinar su seguridad, inmunogenicidad y el impacto entre los individuos con infección genital por HSV-2.

PREVENCIÓN:

Asesoramiento y enfoques conductuales

Las intervenciones de asesoramiento y enfoques conductuales representan un pilar fundamental en la prevención primaria contra las ITS (incluido el herpes). Estas intervenciones incluyen:

- Educación sexual integral.
- Asesoramiento sobre prácticas sexuales más seguras y reducción de riesgos, promoción del uso de preservativos e intervenciones dirigidas a grupos de poblaciones claves y vulnerables (adolescentes, trabajadores sexuales, hombres homosexuales y consumidores de drogas inyectables). Además, el asesoramiento puede mejorar la capacidad de las personas para reconocer los síntomas, con lo que aumentarán las probabilidades de que soliciten atención o alienten a sus parejas sexuales a hacerlo.

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.

El profesional debe aprovechar toda consulta sobre esta patología, aun aquellas no genitales, para brindar una información completa y educar a sus pacientes:

- Advertir al paciente que debe evitar el contacto sexual durante el episodio.
- Ayudar a reconocer los síntomas.
- Informar sobre el riesgo de transmisión durante la excreción viral asintomática.
- Aconsejar que comparta su status de infección con su pareja.
- Aconsejar el uso de preservativo.

Vacunas profilácticas

Sobre la base de nuestra comprensión actual de la patogenia y la respuesta inmune del huésped, las futuras vacunas candidatas podrán ser más eficaces cuando actúen localmente en sitios mucocutáneos o dentro de los ganglios sensoriales; ya sea mediante el establecimiento de un grupo local de células T memoria de protección o induciendo una respuesta de citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos, en particular en zonas con escasa presencia de células T.

DIAGNÓSTICO

Debido a que en muchos individuos infectados no se presentan las lesiones herpéticas típicas, el diagnóstico clínico presenta una sensibilidad y especificidad limitadas, en especial en el herpes genital. En este último el 30% de las primoinfecciones son producidas por el HSV-1, pero es el HSV-2 el que muestra la mayor frecuencia de recurrencias y eliminación asintomática. Por lo tanto la tipificación viral es importante, pues afecta el pronóstico y el asesoramiento del paciente.

Si bien se aconseja en general que el diagnóstico clínico de herpes genital sea confirmado por ensayos de laboratorio, existen determinadas situaciones en las que esto se considera prioritario:

Indicaciones para el diagnóstico virológico de HSV

- 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 géntoanal.

TÉCNICAS VIROLÓGICAS APLICADAS EN LESIONES ANOGENITALES

Pueden dividirse en:

A) MÉTODOS DIRECTOS: presencia del virus o parte del mismo en muestras clínicas

La muestra clínica puede ser tanto un hisopado como un raspado tomado de la base de la lesión, en los comienzos de la evolución (etapa vesicular).

Es muy importante tener en cuenta el momento en que se toma la muestra ya que esto puede variar notablemente la sensibilidad en la detección viral; ésta es máxima en las lesiones vesiculares y decrece a medida que avanza hacia la etapa de costras.

1.- Intento de aislamiento viral en cultivos celulares: excelente técnica para recuperar virus de una lesión vesicular activa, un frotis o biopsia. El cultivo demora 2-7 días en hacerse positivo (detección del *efecto citopático viral: lisis celular*) y 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 úlceras 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 éstas que en las recurrencias.

2.- Detección de antígenos virales: diagnóstico rápido que se realiza directamente sobre la muestra de células tomadas de la base de las vesículas.

- **Detección de proteínas virales:** puede realizarse por inmunofluorescencia indirecta (IFI) o inmunoperoxidasa (IP) sobre portaobjetos; empleando monoclonales específicos es posible diferenciar entre el HSV-1 y el HSV-2.
- **Detección del ADN viral:** hibridación o PCR (de mayor utilidad en el diagnóstico de patología neurológica). El advenimiento de nuevos formatos de PCR, muy especialmente la PCR en “tiempo real” y la PCR isotérmica, han ganado terreno en el diagnóstico del herpes genital. Se trata de técnicas muy sensibles, reproducibles y de rápida ejecución, que aportan la posibilidad adicional de determinar la carga viral en la muestra para estimar el riesgo de enfermedad neonatal, evaluar la eficacia del tratamiento y tipificar el HSV, en una sola reacción.

B) MÉTODOS INDIRECTOS:

Serología: los anticuerpos de 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 el HSV-2 indica infección anogenital; sin embargo, la presencia de anticuerpos contra el HSV-1 no distingue una infección anogenital de una orolabial. La serología carece de utilidad en el diagnóstico de enfermedad aguda.

Las indicaciones del uso de la serología son aún limitadas: diagnóstico de susceptibilidad para uno de los dos tipos de HSV, consejo y apoyo a parejas en que uno de sus integrantes padece de herpes genital reconocido por lesiones externas y en el diagnóstico de herpes genital sin lesiones externas. La serología debe ser considerada, como prueba de tamizaje, en personas que asisten a una clínica de ETS para evaluación (especialmente aquellas con múltiples parejas sexuales), o en aquellas con infección por HIV o en hombres que tienen sexo con hombres en mayor riesgo de adquirir HIV. El tamizaje no está indicado en la población general.

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 enzimo-inmunoensayo *HerpeSelect*, el inmunoblot (ambos fabricados por Focus Technologies) y *POCKit* (fabricado por Diagnology). El resto de las pruebas comerciales disponibles (fijación de complemento, hemaglutinación pasiva, neutralización, inmunofluorescencia y ELISA) no permiten distinguir entre los dos tipos virales ya que presentan un alto índice de cruzamiento.

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

Primoinfección herpética:

Todos los pacientes con un primer episodio de herpes genital deben recibir terapia antiviral.

- Aciclovir 400mg/3 veces/día por 7-10 días
- Aciclovir 200mg/5 veces/día por 7-10 días
- Valaciclovir 1gr/2 veces/día por 7-10 días
- Famciclovir 250mg/3 veces/día por 7-10 días

Si a los 10 días de tratamiento el paciente continúa con lesiones clínicas, éste deberá extenderse hasta lograr la curación. Para los casos orales es importante la terapia de apoyo en forma de líquidos, reposo, enjuagues bucales y antipiréticos.

Recurrencias:

Para ser eficaz necesita iniciarse el tratamiento en el pródromo o dentro del primer día de inicio del cuadro clínico (el paciente deberá tener medicación previamente adquirida para usar inmediatamente).

- Aciclovir 400mg/3 veces/día por 5 días
- Aciclovir 800mg/2 veces/día por 5 días
- Aciclovir 800mg/3 veces/día por 2 días
- Valaciclovir 500mg/2 veces/día por 3 días

- Valaciclovir 1gr/día por 5 días
- Famciclovir 125mg/2 veces/día por 5 días
- Famciclovir 1gr/2 veces/día por 1 día
- Famciclovir 500mg 1 vez seguido de 250mg/2 veces/día por 2 días

Terapia supresora:

Casi todos los pacientes con un primer episodio sintomático asociado al HSV-2 desarrollarán recurrencias y eliminación asintomática intermitente, éstas son menos frecuentes con el HSV-1. La terapia supresora reduce en un 70-80% las recurrencias (frecuencia, magnitud y severidad) en los pacientes que presentan 6 o más episodios anuales, mejorando la calidad de vida; sin embargo su efecto no se limita a ellos sino que también se muestra eficaz en pacientes con menor número de brotes. Por otra parte tiene la ventaja adicional de disminuir el riesgo de transmisión a las parejas susceptibles (serología negativa) en adición al uso de preservativo y la abstinencia sexual en las recurrencias, por lo cual es preferible por muchas personas a la terapia episódica, en especial con el HSV-2. El tratamiento supresor con antivirales no elimina la latencia ganglionar y debe advertirse la posibilidad de rebrote si se interrumpe la terapia; ésta será reevaluada con el paciente en forma regular (ej: base anual).

- Aciclovir 400mg/2 veces/día
- Valaciclovir 500mg/1 vez/día (podría ser menos eficaz en casos con >10 recurrencias al año)
- Valaciclovir 1gr/1 vez/día
- Famciclovir 250mg/2 veces/día

Terapia endovenosa:

Se utiliza sólo en casos de herpes severo o complicaciones que requieran hospitalización (infección diseminada, neumonitis, hepatitis, meningitis y encefalitis); se recomienda una dosis de 5-10mg/Kg/8hs por 2 a 7 días seguido de terapia oral hasta completar 10 días.

SITUACIONES ESPECIALES

HUESPED INMUNODEFICIENTE

Las manifestaciones de infección por HSV que se aprecian en pacientes inmunocompetentes pueden observarse también en pacientes inmunodeficientes pero, habitualmente, son más graves, extensas y difíciles de tratar.

I) Herpes genital y HIV:

Las lesiones causadas por el HSV son comunes entre las personas con infección por HIV, pudiendo ser graves, dolorosas y atípicas con úlceras extendidas de difícil resolución.

Existe un efecto recíproco entre la inmunodepresión que causa el HIV y la exacerbación de los síntomas por el HSV-2, así como el incremento de la capacidad infectante y de diseminación de los mismos (las úlceras genitales por HSV incrementan el potencial infeccioso de los sujetos HIV positivos). Esta interacción es bidireccional: la presencia del HSV-2 facilita la adquisición del HIV, mientras que el HIV acrecentaría la susceptibilidad al primero, aumentando la expresión del virus, la severidad de los signos clínicos y la tasa de recurrencia. Por otro lado, la terapia antirretroviral reduce la gravedad y la frecuencia del herpes genital sintomático si bien no tendría efecto alguno en la eliminación subclínica. No debemos olvidar que las manifestaciones clínicas del

herpes genital pueden empeorar durante la reconstitución inmune temprana, tras el inicio de la terapia HAART contra el HIV.

La terapia de supresión con agentes antivirales orales es eficaz en la disminución de las manifestaciones clínicas del HSV entre las personas con infección por HIV, si bien no reduce el riesgo para la transmisión de los mismos a las parejas sexuales susceptibles.

Terapia supresora diaria en personas con HIV

- Aciclovir 400 a 800 mg por vía oral, dos a tres veces al día.
- Valaciclovir 500 mg por vía oral, dos veces al día.
- Famciclovir 500 mg por vía oral, dos veces al día.

Terapia de la infección episódica en personas con HIV

- Aciclovir 400 mg por vía oral, tres veces al día durante 5-10 días.
- Valaciclovir 1 g por vía oral, dos veces al día durante 5-10 días.
- Famciclovir 500 mg por vía oral, dos veces al día durante 5-10 días.

Para la **enfermedad por HSV grave**, iniciar el tratamiento con aciclovir 5-10 mg/Kg/8 hs. por vía IV, durante 7 o más días.

El manejo clínico de la resistencia antiviral sigue siendo un reto entre las personas con infección por el HIV; los pacientes que recibieron terapia antiviral supresora diaria desarrollaron menos resistencia al aciclovir en comparación con los que recibieron la terapia episódica en los brotes.

II) Herpes y trasplante:

Las infecciones virales, en este tipo de pacientes, siguen un patrón secuencial según la fase de recuperación del *status* inmunológico. La más frecuente, durante el período post-trasplante, es la causada por el HSV que habitualmente es el resultado de la reactivación de una infección latente (hasta el 80% de los pacientes seropositivos desarrollarán una enfermedad clínica dentro de las primeras 4 semanas post-trasplante). La más común es la gingivostomatitis por el HSV-1; ésta puede progresar a esofagitis, traqueobronquitis y neumonía (entidad rara pero asociada a una gran mortalidad), además de constituir un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones bacterianas y/o fúngicas. La infección por el HSV-2 es menos frecuente y habitualmente está asociada al desarrollo de úlceras genitales.

Las infecciones víricas en los trasplantados de órganos sólidos pueden tener un doble impacto, los efectos de la propia enfermedad infecciosa y la acción inmunomoduladora que contribuye al rechazo del injerto y a una mayor predisposición a sufrir otras infecciones.

En los receptores de trasplante debe establecerse profilaxis con aciclovir, valaciclovir o famciclovir, tanto en los seropositivos como en los que tienen infecciones a repetición. La profilaxis debe mantenerse de tres a seis meses, durante los períodos de intensificación de la inmunosupresión y ante situaciones de infección concomitante o cirugía.

La infección sintomática local se trata con aciclovir oral a dosis de 200 mg, cinco veces al día, durante 7-10 días (alternativas famciclovir o valaciclovir). En caso de infección diseminada se utiliza aciclovir oral a dosis más altas de 800 mg, cinco veces al día o por vía intravenosa a dosis de 10 mg/kg/8h. En casos de resistencia a aciclovir debe utilizarse foscarnet (40 mg/kg/8h, por vía parenteral) y, en casos de doble resistencia, la única opción terapéutica es el cidofovir (eficaz *in vitro* pero con respuesta clínica variable).

HERPES GENITAL Y EMBARAZO

El 5% de todas las mujeres en edad fértil presentan antecedentes de herpes genital, un 30% tienen anticuerpos contra el HVS 2 y el 2% lo adquieren durante el embarazo.

El riesgo de transmisión vertical es alto (30% -50%) entre las mujeres que lo adquieren cerca del momento parto y bajo (<1%) entre las mujeres con antecedentes prenatales de herpes recurrente o que adquieren la infección durante la primera mitad del embarazo. Las mujeres embarazadas con herpes genital no tratado, durante el primer o segundo trimestre, parecen tener un riesgo mayor de parto prematuro relacionado con la ruptura prematura de membranas. Aquellas que reciben tratamiento disminuyen su riesgo, que se asemeja al observado en mujeres no expuestas.

El aciclovir se puede utilizar de forma segura en todas las etapas del embarazo, ya sea por vía oral en el primer episodio o en el herpes recurrente como por vía endovenosa en mujeres embarazadas con infección severa por HSV. Aunque los datos sobre la exposición prenatal al valaciclovir y famciclovir son limitados, los datos de los ensayos en animales sugieren que estos fármacos también plantean un riesgo bajo.

Estrategias actuales para prevenir la transmisión vertical del HSV

Las estrategias actuales, con la terapia antiviral, se han centrado en 3 enfoques:

- Supresión antiviral para las embarazadas con primoinfección.
- Supresión antiviral de rutina para las embarazadas con antecedentes de HSV genital
- Identificación de las gestantes seronegativas.

Los tratamientos recomendados desde las 36 semanas de gestación hasta el momento del parto:

- Aciclovir 400 mg por vía oral tres veces al día.
- Valaciclovir 500 mg por vía oral dos veces al día.

Indicaciones de cesárea

- Presencia de lesiones activas durante el trabajo de parto o en las últimas 6 semanas del embarazo.
- 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.

Prevención durante el embarazo

El tratamiento, oportunamente indicado, podría disminuir el número de cesáreas. En presencia de herpes recurrente se desaconsejan las relaciones sexuales genitales y orales. Las mujeres sin herpes genital conocido deben abstenerse de las relaciones sexuales vaginales durante el tercer trimestre con parejas que, se sabe o se sospecha, tienen herpes genital. Por otra parte las mujeres embarazadas sin herpes orolabial conocido deben ser advertidas de abstenerse de sexo oral receptivo durante el tercer trimestre con parejas, conocidas o sospechosas, de tener herpes orolabial.

HERPES NEONATAL

Aproximadamente 1500 a 2000 nuevos casos de infección neonatal por HSV son diagnosticados cada año y su incidencia varía considerablemente en los estudios internacionales (1: 3.200 nacimientos en los EE.UU. y 1: 60.000 en el Reino Unido). El riesgo de transmisión es alto (30-50%) en aquellas embarazadas que tienen una primoinfección cerca del parto y bajo (<1%) en las que tienen antecedentes de herpes genital o lo adquieren en la primera mitad del embarazo.

El virus puede transmitirse verticalmente antes, durante, o después del parto; la misma se realiza con mayor frecuencia a partir de las mucosas genitales de la madre en el momento del parto y más raramente el feto es infectado por vía transplacentaria o amniótica. La edad materna menor de 21 años y la seronegatividad son factores de riesgo de transmisión neonatal, lo que confirma la importancia de los anticuerpos maternos. Las tasas de infección neonatal, tanto en herpes primarios como recurrentes,

son mayores con el HSV-1 que con el HSV-2 (el primero se relaciona con el 95% de los casos de encefalitis). Los neonatos que adquieren el herpes dentro de los 28 días de vida tienen un mayor riesgo de diseminación viral, en especial si son prematuros; si no es tratado se asocia con una tasa de mortalidad de hasta el 60% e incluso, con un tratamiento oportuno y adecuado, los sobrevivientes experimentan una considerable discapacidad.

Transmisión prenatal

Explica el 5% de todos los casos de infección por HSV neonatal, como consecuencia de la transmisión intrauterina. Con la infección primaria ocurre viremia transitoria, diseminación hematogena y transmisión transplacentaria. La diseminación hematogena puede producir un espectro de hallazgos similares a otras infecciones del complejo TORCH (toxoplasmosis, otras infecciones, rubéola, citomegalovirus y herpes simple) como microcefalia, microftalmía, calcificaciones intracraneales, y coriorretinitis.

Transmisión intraparto

Es el mecanismo de transmisión más frecuente y se produce con el paso del recién nacido a través de un canal de parto infectado. Entre el 75% al 90% de los lactantes con HSV neonatal nacen de madres asintomáticas infectadas que no refieren historia de HSV genital.

Transmisión postnatal

A través del contacto con los padres infectados o trabajadores de la salud.

Manifestaciones clínicas

El herpes neonatal presenta 3 formas clínicas que pueden superponerse:

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

Lesiones cutáneas son vesículo-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 las lesiones activas maternas. Dentro de la primera semana de vida pueden aparecer los signos que hagan sospechar un compromiso sistémico (mal estado general, fiebre, letargia, succión débil). La mortalidad disminuye y la diseminación es menor al 2% si se instaura un tratamiento adecuado en las formas mucocutáneas. Más del 90% de los niños con esta forma tienen buena evolución posterior.

Diagnóstico

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) Las manifestaciones clínicas.
- b) Los 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) El citodiagnóstico de Tzanck.
- d) La IFD o la PCR para HSV.
- f) El cultivo viral (*gold standard* pero de escasa utilidad en lo inmediato).
- g) La histopatología de la biopsia cutánea.

Los cultivos de vigilancia o PCR de las superficies mucosas del recién nacido, para detectar la infección por HSV, podrían ser considerados antes del desarrollo de signos clínicos de herpes neonatal para guiar el inicio del tratamiento en los recién nacidos altamente sospechosos de transmisión. Además se debería considerar la administración

de aciclovir a los neonatos nacidos de mujeres que adquirieron el HVS en el último trimestre del embarazo, debido al riesgo alto que esto implica para ellos. Todos los niños que tienen herpes neonatal deben ser evaluados y tratados con aciclovir sistémico con prontitud, el régimen recomendado para el herpes neonatal conocido o sospechado es de aciclovir 20 mg/Kg/8hs por vía IV durante 14 días si la enfermedad se limita a la piel y las membranas mucosas, o durante 21 días para la enfermedad diseminada o que afecta el sistema nervioso central.

Bibliografía:

- 1) Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention (CDC).
- 2) Patel R., Alderson S., Geretti A. *et ál.* European Guideline for the management of genital herpes, 2010. International Journal of STD & AIDS 2011; 22: 1-10.
- 3) Consenso de Papiloma Virus Humano (HPV) y Herpes Simplex Virus (HSV). Genital, 2004. Sociedad Argentina de Dermatología.