

INFECCIONES POR VIRUS HERPES SIMPLE

Muñoz Hiraldo E., Morillo Gutiérrez B. Grupo de Patología Infecciosa de AEPap. Infecciones por virus Herpes Simple. Noviembre 2017. [Disponible en <https://www.aepap.org/grupos/grupo-de-patologia-infecciosa/biblioteca/infecciones-por-virus-herpes-simple-gpi-2017>]

INTRODUCCIÓN (1-5)

El virus herpes simple (HSV) es el prototipo de la subfamilia alfa virus, miembro de la familia Herpesviridae. Consta de doble cadena de ADN, y comprende dos virus relacionados, HSV-1 y HSV-2. La cubierta del virus presenta glicoproteínas, siendo algunas de ellas importantes dianas de la respuesta inmune humoral y celular (gB, gC, gD, y gG). Está ampliamente distribuido en humanos, con una prevalencia mundial estimada del 67% en 2012 para el HSV-1 en el grupo de edad de 0-49 años. Existe cierta variabilidad en las tasas de seropositividad HSV-1 a nivel geográfico, siendo mayores en África, con un 87% de prevalencia global, y más bajas en América, con tasas del 40-50% (6). Según los mismos autores, se estima una prevalencia global de infección HSV-2 de 11,3% en 2012, con mayores tasas en África (7). En Europa se han descrito tasas de 50-80% en adultos para HSV-1 y 4-24% para HSV-2.

Los epítomos tipo-específicos se presentan en las glicoproteínas de superficie gG (HSV-1 y HSV-2) y gC (HSV-1), y la adquisición de un tipo no protege frente al otro, aunque las lesiones clínicas de un tipo podrían ser menos extensas si se tiene inmunidad frente al otro tipo de virus porque sus antígenos muestran reactividad cruzada.

El HSV-1 se asocia tradicionalmente a lesiones orales y mucocutáneas por encima de la cintura y el HSV-2 a lesiones genitales y a recurrencias más frecuentes. No obstante, en los últimos años se observan cambios en el patrón de la infección por HSV-1, aumentando los casos de secundarios a transmisión sexual.

El periodo de incubación es de 2-14 días. La mayoría de las primoinfecciones serán asintomáticas; de hecho, en estudios retrospectivos, sólo el 20-25% de pacientes con anticuerpos (Ac) contra HSV-1 y el 10-20%

con anticuerpos HSV-2 sufrieron manifestaciones clínicas. Cuando producen enfermedad, la clínica varía desde formas leves mucocutáneas, que son la mayoría, a formas graves como encefalitis o enfermedad neonatal. Las manifestaciones mucocutáneas típicas son las lesiones vesiculosas herpéticas, bien en el sitio de contacto primario o bien a distancia por autoinoculación. El virus se concentra en el contenido de estas vesículas, siendo por tanto contagioso, aunque precisa un estrecho contacto interpersonal.

Una de sus particularidades es su tropismo por el sistema nervioso, produciendo infección persistente de por vida. Tras la primoinfección, tanto si se expresa clínicamente como si es asintomática, el virus establece latencia en los ganglios sensoriales del sistema nervioso. Durante este periodo, entra en fase quiescente no replicativa, y por tanto, ni se excreta ni se contagia, y los antivirales disponibles son inactivos frente a él.

La reactivación del virus latente puede causar enfermedad sintomática recidivante o eliminación viral asintomática intermitente. La mayor concentración del virus se elimina durante la primoinfección y la más baja durante la reactivación asintomática.

Periódicamente el virus puede reactivarse y migrar hacia la piel o mucosas causando las lesiones típicas, generalmente en la zona de la primoinfección, pero de manera menos florida. Los pacientes inmunodeficientes, como aquellos con algunas inmunodeficiencias primarias, infección HIV, trasplantes, neoplasias, malnutrición, corticoterapia o embarazo, tienen riesgo de mayor frecuencia de reactivaciones y mayor gravedad y duración de las mismas, incluyendo la posibilidad de diseminación cutánea y visceral, afectando al aparato respiratorio-traqueobronquitis, neumonitis-, o al tracto gastrointestinal.

Las recidivas pueden ser precedidas por pródromos de ardor y prurito en el lugar de la recidiva, lo cual puede ser útil para iniciar tratamiento precoz.

Los estímulos que favorecen estas recurrencias son diversos, incluyéndose entre ellos la exposición a luz UV, fiebre, estrés, menstruación o manipulación dental.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

1. INFECCIONES DE LA CAVIDAD ORAL

Primoinfección: Gingivostomatitis herpética

Es la manifestación clínica más frecuente de infección por HSV durante la infancia. El 90% se produce por HSV-1, y generalmente antes de los 6 años de edad. La mayoría serán asintomáticas. La clínica vendrá precedida de síntomas prodrómicos como fiebre, inapetencia, adenopatías submandibulares dolorosas, malestar general y mialgias. En unos pocos días, aparecerán las lesiones específicas con enantema gingival, hemorragia de la mucosa oral y agrupaciones de pequeñas vesículas generalizadas en todas las partes de la mucosa oral, incluyendo lengua, paladar y piel perilabial, que progresan a pústulas. Estas vesículas y pústulas suelen romperse dando lugar a úlceras muy dolorosas de unos 1-5 mm de diámetro con tendencia a la coalescencia, con bordes ondulados y eritema circundante.

Sus complicaciones abarcan desde deshidratación por dificultad en la ingesta hasta más raramente encefalitis, epiglotitis u otitis media (3).

Esta infección es muy contagiosa. El pico de excreción viral ocurre en las primeras 24 horas después de la aparición de las lesiones cuando éstas se encuentran en fase de vesículas, y declina cuando están en fase ulcerada o costrosa. La duración media de las lesiones es de 12 días (3).

El diagnóstico es clínico, y, dada la contagiosidad mencionada de las lesiones, se recomienda el uso de guantes para su valoración (8).

Herpes labial recurrente

Es la manifestación más común de la infección por HSV recurrente, dando lugar a lesiones herpéticas en región perioral. Se conoce como "calentura". Aparece en el 25-50% de las personas que han tenido primoinfección oral por HSV-1 sintomática y en 24% de las que fueron por HSV-2 (3). Las recurrencias pueden ser en ocasiones frecuentes, dolorosas, prolongadas y desfigurantes. Suelen precederse de síntomas prodrómicos como picor, quemazón o parestesias en el área donde luego aparecerán

pápulas sobre base eritematosa que darán lugar a las lesiones típicas vesiculosas.

Faringitis herpética

En adolescentes la infección primaria por HSV-1 puede presentarse como una faringitis exudativa o lesiones ulcerosas en amígdalas con exudado gris, adenopatía cervical y fiebre. La clínica es indistinguible de otras faringitis víricas o bacterianas. En algunos casos se debe al HSV-2.

2. OTRAS MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

El HSV-1 puede causar primoinfección en cualquier otra zona de la piel, sobre todo si hay alteración de la barrera cutánea. Suele haber pródromos consistentes en prurito, dolor y quemazón, seguidos de la aparición de las vesículas, y en ocasiones neuralgia y adenopatía.

Panadizo herpético

La infección del dedo suele suceder por autoinoculación secundaria a infección oral, generalmente en niños pequeños, o genital en adolescentes. Aparecen vesículas coalescentes en la falange distal de un dedo, acompañadas de dolor y quemazón. Es frecuente en personal sanitario que manipule secreciones orales. Curan en 10 días (1). La tendencia a recurrir es menor que con el herpes oral o genital. Con frecuencia se confunde con la celulitis bacteriana, aunque las vesículas herpéticas suelen ser confluentes con contenido líquido claro u opaco no purulento, estando contraindicada la incisión quirúrgica y drenaje en el panadizo herpético (9).

Infección cutánea herpética traumática (Herpes gladiatorum)

Se produce en situaciones de contacto estrecho, en áreas de la cara, cuello y brazos generalmente y, tradicionalmente, en aquellos que practican deportes de contacto como judo, lucha libre, rugby, etc., o bien a través de cuidadores con lesión clínica al darle un beso al niño en una zona de piel lesionada. Aparecen vesículas en la zona erosionada, que pueden acompañarse de síntomas constitucionales en un 25% y adenopatía.

Eccema herpeticum / Erupción variceliforme de Kaposi

Infección diseminada en pacientes con dermatitis atópica (DA) u otra dermatitis crónica o quemaduras. Es muy poco frecuente, apareciendo en menos del 3% de pacientes con DA expuestos al virus, y se relaciona con DA grave, con respuestas inmunitarias con tendencia Th2 y disminución de la expresión de filagrina. Aparecen lesiones vesiculosas dolorosas en las zonas de eccema previo, que pueden extenderse rápidamente, con presencia de fiebre, y posibles complicaciones, desde diseminación visceral hasta fallo multiorgánico. Si las lesiones se generalizan pueden recordar a la varicela (10).

Eritema multiforme

Es la manifestación clínica de una reacción de hipersensibilidad mucocutánea inducida por drogas o infecciones, siendo de hecho el HSV la infección desencadenante más frecuente según la mayoría de los autores. Se ha comunicado antecedente de infección por HSV desde en un 25% (1) a un 70% de los casos, sobre todo en el eritema multiforme recurrente (11). Es una respuesta autoinmune al ADN del virus, siendo la PCR positiva en las muestras extraídas de las típicas lesiones cutáneas en diana. Los episodios aparecen después del herpes labial o de recidivas asintomáticas del HSV, con preferencia en adolescentes varones y duran un promedio de 10 días. Son frecuentes las recurrencias (20-25%).

3. INFECCIÓN GENITAL

La infección genital por HSV se ha convertido en un problema de salud pública mundial debido al incremento de su prevalencia, a la potencial transmisión perinatal con elevada morbimortalidad fetal y a la asociación de úlceras genitales por HSV-2 con aumento del riesgo de transmisión de la infección por HIV. Es la manifestación más común de la infección primaria por HSV en adolescentes y adultos jóvenes, siendo la infección de transmisión sexual (ITS) ulcerosa más frecuente en países desarrollados (5).

Históricamente el herpes genital se consideraba debido al HSV-2, pero en los últimos años han aumentado las comunicaciones de casos por HSV-1, sobre todo en ciertas poblaciones de mujeres jóvenes (12) y hombres que practican sexo con hombres. En EEUU más de la mitad de los casos de herpes genital son por VHS-1 (3,5,13). En un estudio español (14) de los

herpesvirus aislados en muestras genitales se observó un incremento del porcentaje de HSV-1 (55,5% versus 44,5% de HSV-2), especialmente en mujeres. Probablemente se relacione con el aumento de las actividades sexuales orogenitales en ambos sexos. No hay diferencia clínica entre la infección por el tipo 1 o 2 aunque sí es importante caracterizar el herpesvirus aislado en estas muestras ya que, en general, el HSV-1 no suele desarrollar en estas zonas latencia o infecciones recurrentes.

Se diferencian 3 tipos de infección genital herpética (12,13):

- **Primaria:** infección de un paciente sin Ac previos al tipo 1 ni al 2. Tras un periodo de incubación de 4-7 días, presenta un espectro clínico variable que puede incluir desde manifestaciones sistémicas con fiebre, cefalea y mialgias, úlceras de 2-4 mm en genitales externos y periné, disuria y adenopatías inguinales dolorosas, hasta formas subclínicas o asintomáticas. La duración media de las lesiones es de 19 días. No obstante, la mayoría de los casos de infección primaria son asintomáticos.

- **No primaria:** primer episodio de infección genital por un tipo de HSV en un paciente con Ac del otro tipo del HSV. Normalmente los síntomas, tanto sistémicos como locales, son de menor intensidad y duración. Casi la mitad de los pacientes con un primer episodio de herpes genital tiene Ac heterólogos.

- **Recurrente:** por reactivación. La clínica suele ser más leve y breve, con una duración media de 10 días. El virus se elimina durante un promedio de 3-4 días. Según autores (1), la mayoría son asintomáticos. Los factores que se asocian a más riesgo de recurrencias son: mayor gravedad y duración del primer episodio, tipo HSV-2, con recurrencias del 90% frente a 25-55% en el HSV-1 (3), sexo masculino e inmunodepresión.

Hasta dos terceras partes del primer episodio de herpes genital sintomático son causados por reactivación de una primoinfección genital asintomática.

La eliminación y transmisión del virus sucederá tras la primoinfección de manera intermitente, haya o no haya síntomas y dependiendo de diversos factores como tipo de infección presentada,

tiempo desde el primer episodio de infección, siendo mayor en el primer año y del tipo de HSV implicado, menor del 25% tras el HSV-1 % y mayor del 60% tras el VHS-2 (1).

El diagnóstico diferencial se debe hacer con el chancro de la sífilis, que presenta una úlcera indurada y no dolorosa, y con el chancroide o chancro blando, úlcera dolorosa, blanda y purulenta, infección causada por *Haemophilus ducreyi*.

Son complicaciones del herpes genital la disfunción autonómica sacra con retención urinaria y la proctitis.

La infección genital por HSV-1 en niños prepúberes puede ser resultado de autoinoculación desde la boca, pero el abuso sexual debe ser considerado cuando la infección es por HSV-2, por lo que es importante tipificar el HSV genital (5). Además, en niños menores de 1 año, debe considerarse como diagnóstico diferencial el surco perineal o perineal groove, una rara anomalía congénita localizada en el rafe medio perineal que consiste en una fisura con aspecto de mucosa y bordes eritematosos (15).

4. INFECCIÓN OCULAR (16)

Queratoconjuntivitis

Habitualmente causada por reactivación del HSV-1 desde el ganglio trigémino y de forma unilateral. Cursa con **conjuntivitis** folicular, fotofobia, dolor y secreción. Pueden aparecer quemosis, vesículas y edema en el borde del párpado y adenopatía preauricular.

Cuando la infección progresa, aparece la **queratitis epitelial**, la forma más frecuente de infección ocular por HSV. Aparecen lesiones puntiformes o punctata en la capa superficial de la córnea que posteriormente se ramifican dando lugar a las úlceras dendríticas como signo patognomónico, que se evidencian con la tinción de fluoresceína. Se

manifiesta con visión borrosa y fotofobia grave. Cura en 2 a 3 semanas. Después de la infección primaria, de un 33 a un 80% de los pacientes pueden tener recurrencias, con reaparición de las úlceras y lesión del estroma profundo o **queratitis estromal**, siendo la causa más frecuente de ceguera unilateral de origen corneal a nivel mundial (17). En estos casos la curación puede prolongarse a un mes. El deterioro visual se debe al daño viral directo y a la respuesta inflamatoria e inmune, que se incrementa con las recurrencias.

Necrosis aguda de retina

Es una complicación rara de la infección ocular por HSV 1 y 2, y de otros virus del grupo herpes. En la infancia, es más común por el HSV-2. Se manifiesta por disminución de la visión y es causa potencial de ceguera.

Cuando es debida a HSV-1, suele existir el antecedente de encefalitis herpética, y en casos originados por HSV-2 en la infancia y adolescencia, se propone la reactivación de una infección perinatal o de una infección neonatal asintomática como mecanismo de infección (18).

5. SÍNDROMES NEUROLÓGICOS

Encefalitis

El HSV es la causa más común de encefalitis esporádica grave, encontrándose en el 10-20% de todas las encefalitis víricas en países desarrollados. En el neonato puede ser causada por el HSV-1 o el 2, y en edades posteriores es casi siempre originada por el tipo 1. La edad de presentación presenta dos picos: de 5 a 30 años y por encima de los 50 años. Puede ocurrir tanto durante la primoinfección (30%) o más frecuentemente como reactivación (70%), y en este caso sólo un 10% tienen antecedente de lesiones herpéticas previas (19). La extensión del HSV al SNC se produce por vía neurogénica, hematógena o a través de la mucosa nasal respiratoria. La lesión se debe a un doble mecanismo, directo del virus y por la respuesta inmunitaria. Suele presentarse de forma aguda con fiebre, cefalea, disminución del nivel de conciencia, signos de focalidad neurológica, afectando típicamente al lóbulo temporal, y crisis convulsivas. En el LCR se detecta pleocitosis con predominio de linfocitos y eritrocitos y

PCR positiva a HSV, habitualmente a partir de las 24 horas del inicio de la enfermedad (3,19). Como norma general, en el caso de encontrar alteraciones localizadas en la RM o en el EEG en el contexto de un cuadro de encefalitis, se debe plantear el origen herpético como primera opción.

Se describe recidiva en un 5% de los pacientes tratados (3).

Meningitis

La meningitis aséptica y la meningitis linfocítica recurrente benigna o de Mollaret se asocian a la infección genital por HSV-2 y son de clínica leve y autolimitada.

Parálisis facial

Se acepta que en la mayoría de los casos es debida a una reactivación de HSV-1.

Otros cuadros neurológicos

De forma infrecuente se han asociado al HSV: mielitis transversa, encefalomiелitis postinfecciosa (encefalomiелitis aguda diseminada), neuralgia del trigémino, neuritis vestibular y disfunción del sistema nervioso autonómico sacro.

6. INFECCIÓN NEONATAL (20)

La incidencia es muy variable en las diferentes regiones del mundo, recogién dose según las fuentes consultadas en Canadá 6/100000 RN (21), en EEUU 33/100000 (12) o 1/3000-20000 (5), en Reino Unido 1,65/100000 (4) y 1/60000 en Europa. En España no se disponen de datos específicos, aunque en un estudio del 2016 (22) se encontraron 3 casos en una muestra de 3401 lactantes con fiebre sin foco (0,09%), si bien los resultados no se pudieron generalizar por no haber sido diseñado para búsqueda activa de HSV ni incluir a lactantes sin fiebre. A nivel mundial se estima que el 75% de los casos son debidos al HSV-2 (21).

La fetopatía o infección intrauterina es muy rara, <5%. Se manifiesta por afectación de la piel, con lesiones vesiculosas y cicatrices, del SNC con microcefalia o hidranencefalia, y afectación ocular con microftalmía y/o coriorretinitis. También se asocia a hidrops fetal (3).

Lo habitual es la infección neonatal por contacto con las secreciones genitales en el canal del parto (85%) y de forma inusual la transmisión postnatal (10%), por contacto con infección orolabial de un conviviente.

En la mayoría de los casos, 75-80%, la madre no tiene antecedente conocido ni clínica de herpes genital (5,12). Se trata de una infección grave con elevada morbimortalidad, incluso con tratamiento, debido a la respuesta inmune inmadura del neonato (23). El riesgo de infección es de un 50%-57% en la infección primaria materna y <2% si se trata de una recurrencia (5). El periodo de incubación es de 1 a 6 días (4) y la infección neonatal puede presentarse de 3 formas, aunque con frecuencia se solapan (1,4,21):

1. Infección de piel, ojos y/o boca (SEM -Skin, Eyes o Mouth-) en 35-45%: inicio a los 7-14 días de vida con lesiones en zonas de piel (>80%) que han sufrido trauma, alrededor de ojos y/o mucosa oral. El pronóstico es excelente con tratamiento, y aparecen secuelas en el 1-5%. Sin tratamiento, en un 75 % progresan a forma diseminada o del SNC.

2. Infección diseminada (25-35%): se inicia entre la 1ª y 2ª semana de vida y se asemeja a sepsis bacteriana con afectación multiorgánica, principalmente de hígado, pulmones y SNC. Las secuelas se presentan en el 30%, con una mortalidad alrededor del 30-50%.

3. Infección del SNC (30%): inicio tardío entre la 2ª y 3ª semanas de vida, con fiebre, letargia y crisis focales. Ocasionalmente se inicia a las 4-6 semanas. Las secuelas aparecen en el 50% y la mortalidad con tratamiento es de un 15%.

Las lesiones en piel aparecen en dos tercios de las formas diseminadas o del SNC pero estas lesiones pueden estar ausentes al inicio de la clínica. Hasta el 83% de los neonatos están afebriles al inicio de los síntomas (3).

La infección por HSV debe sospecharse en cualquier neonato con alguna vesícula y en aquellos con sepsis que no mejora con antibióticos o cultivos negativos a las 24h, sobre todo si se asocia afectación hepática o clínica neurológica. Algunos autores recomiendan descartar HSV en todo

neonato < 21 días con fiebre e iniciar tratamiento empírico precoz con aciclovir (3).

Las recurrencias de las lesiones de piel son frecuentes e incluso se pueden asociar con secuelas del SNC si las recidivas son numerosas durante los primeros 6 meses.

7. OTRAS MANIFESTACIONES DEL HSV GRAVES Y HSV EN PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS

De forma excepcional el HSV puede ocasionar afectación visceral en pacientes inmunocompetentes, pero éstos suelen ser adultos y, más específicamente, embarazadas.

En los pacientes inmunodeprimidos, sobre todo aquellos con afectación de la inmunidad celular, se pueden presentar (3):

- Infección mucocutánea local crónica o extensa, de forma más frecuente.
- Afectación visceral de un órgano: del tracto gastrointestinal o respiratorio.
- Infección diseminada extensa cutánea o de órganos como pulmón, hígado o suprarrenales y SNC, siendo este tipo de infección la más grave.

Hepatitis

Es una rara complicación del HSV 1 y 2 que se presenta en neonatos, aquellos en tratamiento con corticoterapia, neoplasias, embarazo, y muy raramente en pacientes sin alteración inmunitaria (24). En pacientes inmunocompetentes el espectro varía desde elevación leve de transaminasas a fallo hepático fulminante (3).

Se encuentran lesiones típicas orales o genitales en 30% y en algunos casos forma parte de la infección diseminada con afectación de otros órganos. Es fulminante, con una mortalidad mayor al 80% sin tratamiento.

Esofagitis

Raramente se ha observado en niños normales y es relativamente común en pacientes inmunodeprimidos.

En huéspedes inmunocompetentes suele ser por HSV-1 y asociada a infección primaria.

Infección del tracto respiratorio

- Epiglotitis o laringitis: dura de 10 a 14 días y no presenta complicaciones.
- Neumonitis: en inmunodeprimidos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en la clínica en las infecciones no complicadas y pacientes inmunocompetentes.

Existe una gran variedad de técnicas microbiológicas:

- Cultivo: de las vesículas, secreciones o LCR. Tarda 5 días. El cultivo de superficie es la técnica más específica y gold estándar para lesiones mucocutáneas en el neonato. En las lesiones genitales su rentabilidad depende del estadio de la lesión, en general la sensibilidad es baja, pero mayor al 90% si la muestra es tomada de las vesículas (5).

- PCR (detección de ADN viral): es la técnica más sensible para muestras obtenidas de LCR, úlceras genitales y mucocutáneas, y sangre. Además, permite diferenciar HSV-1 de HSV-2. Se considera la prueba gold estándar y el método de elección para infección del SNC. Se han comunicado una sensibilidad del 94% y una especificidad del 96% (19) excepto en las primeras 24 horas de la infección donde hay un 10% de falsos negativos.

- Inmunofluorescencia: test rápido que detecta antígeno del HSV en lesiones de piel mediante Ac fluorescentes tipo-específicos. Sensibilidad del 61 al 80% (3).

- Serología: varios métodos. Útil en antecedente de lesiones genitales para diagnóstico de HSV y su tipificación para predecir el riesgo de recurrencia, identificar infección HSV asintomática en el embarazo y en estudios epidemiológicos.

Los tests serológicos no son útiles como screening ni para detectar recurrencias. La razón es que a menudo los títulos de IgG no se elevan ni tampoco la IgM es útil para diferenciar infección primaria de recurrente porque la reactivación puede inducir la producción de IgM.

El test rápido (point-of-care) de serología es útil cuando la prevalencia de HSV-2 es elevada y no se dispone de otras técnicas de laboratorio. En EEUU se ha aprobado un test para la detección de Ac IgG a la glicoproteína G (gG) del HSV-2, con sensibilidad y especificidad entre 90-100%. Existe evidencia de que la presencia de IgG de HSV-2 de baja avidéz en suero de la mujer embarazada se correlaciona con riesgo elevado de infección neonatal (3,5).

TRATAMIENTO

1. Antivirales

El objetivo del tratamiento es disminuir la duración de los síntomas y la gravedad de éstos, acelerar la curación de las lesiones y acortar la excreción viral y, por último, disminuir el riesgo de recurrencias.

Los agentes disponibles para el HSV-1 y 2 son aciclovir, valaciclovir, famciclovir y penciclovir (tabla 1).

Tanto aciclovir como penciclovir son análogos inactivos del nucleósido guanosina, cuyos metabolitos van a ser usados con preferencia sobre los nucleósidos naturales, en concreto sobre el deoxiguanosin trifosfato, para la síntesis de ADN viral, pero en lugar de continuar dicha cadena de ADN producen una terminación con la consiguiente inhibición de la replicación viral.

Una vez que aciclovir o penciclovir entran en una célula infectada, la enzima viral timidina kinasa convertirá el aciclovir en aciclovir monofosfato en un primer paso, quedando “atrapado” dentro de la célula y será luego trifosforilado por otras enzimas celulares del huésped. Por último, competirá con la guanosina trifosfato (GTP) para ser utilizado por la ADN polimerasa viral con preferencia sobre ésta última. Es por ello que son solo efectivos en fase replicativa del virus, cuando se encuentran activas las enzimas virales.

El aciclovir produce mayor inhibición de la ADN polimerasa pero el

penciclovir presenta mayor concentración intracelular y por un tiempo más prolongado, lo que se traduce en una diferencia entre ellos -y sus profármacos- en biodisponibilidad y dosificación, además de en precio. La ventaja añadida de ambos, sobre otros antivirales disponibles, es la escasa toxicidad, ya que son usados por las enzimas virales pero no humanas, por lo cual, aunque penetren en células sanas, permanecen inactivos y no interfieren con la síntesis de ADN humano (25).

El único autorizado en niños de cualquier edad es el aciclovir (26). Valaciclovir, aunque en ficha técnica se autoriza su uso sólo para herpes genital y ocular en mayores de 12 años, también se ha usado en niños mayores de dos años para el tratamiento de la varicela (27). Su presentación en comprimidos limita su uso, y en otros países, como en Reino Unido, disponen de la posibilidad de realizar formulaciones magistrales en presentación líquida triturando y disolviendo los comprimidos (19). Famciclovir no está autorizado en menores de 18 años y penciclovir se autoriza por encima de los 12 años (28).

Aciclovir: Absorción oral del 15-30%. Amplia distribución, incluyendo hígado y LCR, alcanzando en éste último un 50% de las concentraciones en suero. Disponibilidad del 10-20% con excreción renal, de ahí la necesidad de administrarlo a altas dosis y frecuentemente. Se puede administrar con o sin comidas. Los efectos secundarios más frecuentes son náuseas, vómitos y cefalea. Puede causar nefrotoxicidad reversible, requiriendo en ese caso ajuste de dosis.

Valaciclovir: profármaco de aciclovir, siendo convertido en éste por el metabolismo intestinal y hepático. Presenta una mejor biodisponibilidad oral, del 54%, equivalente a unas 3-5 veces la del aciclovir.

Famciclovir: se transforma una vez administrado a penciclovir, que será el metabolito usado por la timidina kinasa como se ha explicado previamente. Presenta una biodisponibilidad de 3 a 5 veces la del aciclovir, alcanzando la concentración pico en una hora. La excreción es predominantemente urinaria (73%) pero también en heces. La comida interfiere con su tasa de absorción y conversión a penciclovir, pero puede ser administrado con ella porque no se altera la biodisponibilidad.

Penciclovir: metabolito activo de famciclovir. Solo disponible en forma tópica por su escasa biodisponibilidad oral, menor al 10%.

	Oral (requiere prescripción)		IV/IM (uso hospitalario)	Tópico (sin receta)	Tópico oftálmico (requiere prescripción)
	Comprimidos	Suspensión			
Aciclovir^a	800mg (35 comp) 200mg (25 ó 100 comp)	400mg/5mL (100 ó 200mL)	250mg (vial de 10ml)	Pomada 5% 50mg/g (2g) Crema 5% 50mg/g (2 ó 15g) Crema aciclovir 5% 50mg/g +hidrocortisona 1% 10mg/g (2g)	Pomada 3% 30mg/g (4,5g)
Valaciclovir^c	1000mg (21 comp) 500mg (10 ó 42 comp)	N/D	N/D	N/D	N/D
Famciclovir^b	125mg (10 comp) 250mg (21 comp) 500mg (21 comp)	N/D	N/D	N/D	N/D
Penciclovir^c	N/D	N/D	N/D	Crema 10mg/g (2g)	N/D

Tabla 1: Formulaciones disponibles en España. Fuente AEMPS. Autorizados para: a- Todas las edades. b- No autorizado en niños < 18 años. C- >12 años. Abreviaturas: comp: comprimidos. N/D: No disponibles

2. Gingivostomatitis

Primoinfección

- **Aciclovir oral:** es beneficioso si se utiliza en las primeras 72 horas del inicio de las lesiones, así como en caso de aparición de nuevas con exacerbación de los síntomas pasadas estas primeras 72 horas. Las ventajas son un menor tiempo de defervescencia, de curación de lesiones y de excreción viral, así como una menor intensidad de la odinofagia. Por ello, se recomienda en aquellos pacientes con gran cantidad de lesiones y afectación del estado general. Cuando hay compromiso de la ingesta puede valorarse la derivación hospitalaria para tratamiento con aciclovir iv. El

<http://www.aepap.org/grupos/grupo-de-patologia-infecciosa>

tratamiento no disminuye el riesgo de recurrencias.

Las dosis usadas son variables en la literatura, entre 40-80mg/kg/día divididos en 3-4 (29) o incluso 5 dosis (30), durante 7-10 días, aunque dada la baja biodisponibilidad del aciclovir oral, recomendamos una dosis mínima de 60mg/kg/día oral y máxima de 200mg/dosis 5 veces al día o hasta 3200mg/día (31) (tabla 2).

Tanto el valaciclovir como el famciclovir sistémicos no se recomiendan por no haber sido suficientemente estudiados y no estar autorizados en menores de 12 años. Por otra parte, los antivirales tópicos no han demostrado efectividad como tratamiento de las primoinfecciones (32).

Por ello, en los pacientes suficientemente sintomáticos como para requerir tratamiento, se recomienda usar la forma sistémica oral o intravenosa en los casos con importante afectación del estado general.

- **Tratamiento sintomático**

Incluso en aquellos pacientes en los que no está indicado el uso de antivirales, hay otros tratamientos adyuvantes indicados en aftas de cualquier origen que pueden mejorar el confort, aunque la evidencia existente respecto a su eficacia es limitada por ser inconcluyente (33). Pueden encontrarse en el mercado como preparados aislados o compuestos de varios agentes, indicados para aftas bucales de diversas causas (34), y generalmente no precisan receta para su dispensación.

1. Manejo del dolor:

- Analgesia sistémica: ibuprofeno o paracetamol oral.
- Lidocaína viscosa al 2%: Prescrita como fórmula magistral para ser usada como enjuague bucal o aplicación tópica. En caso de lesiones extensas en mucosa oral, puede usarse a una dosis máxima de 3mg/kg de lidocaína cada 3 horas, equivalente a 0.15ml/kg del preparado de lidocaína viscosa al 2%. El efecto anestésico local se alcanza a los 5 minutos aproximadamente y la duración de la anestesia oscila entre los 20 y 30 minutos. Los efectos adversos son raros y se han comunicado sólo con dosis elevadas. No obstante, no se han encontrado diferencias en los estudios realizados en comparación con placebo, en concreto respecto a un aumento

de la ingesta oral como parámetro indirecto del dolor (35). Además, la imposibilidad de escupir voluntariamente en niños menores de 3-4 años y la escasa colaboración de los más pequeños a la hora de aplicarla de manera tópica, limitan su utilidad práctica (36).

- Benzocaína gel, solución: anestésico tópico, a partir de los 4 meses de edad, existiendo diversos preparados en el mercado como Nani-Predental 5g/100g en mayores de 4 meses, Hurracaine y Topigel 20g/100g en mayores de 6 años. No obstante, su uso por debajo de los 2 años debe ser estrictamente controlado por el riesgo de metahemoglobinemia comunicado en una alerta de la FDA en 2011 (37).

2. Antisépticos y cicatrizantes: aceleran la curación de lesiones y disminuyen el riesgo de sobreinfección bacteriana, como la clorhexidina o el ácido hialurónico.

3. Por último, es importante mantener la hidratación oral con dieta blanda y fría. Los niños con dolor intenso que no toleren una ingesta adecuada, deberán ser evaluados para hidratación iv.

Recurrencias

Dado que los síntomas suelen ser más leves, y tanto la duración de éstos como la excreción viral más corta, <48horas y 3-4 días respectivamente, el tratamiento antiviral, sea oral o tópico, no está aconsejado una vez que se han instaurado las lesiones por ofrecer un beneficio muy modesto.

Los antivirales tópicos aciclovir y penciclovir aplicados hasta 5 veces al día han sido usados con reducción muy modesta de la duración de los síntomas, y siempre que sean utilizados al inicio de los pródromos. La combinación de antivirales tópicos con corticoides en el mismo preparado sí parece reducir la sintomatología inflamatoria de manera más llamativa, disminuyendo el dolor y la evolución a úlceras aunque no reduciendo el tiempo de curación de las lesiones (38); sin embargo, dada la necesidad de aplicación muy frecuente puede suponer una gran incomodidad para su uso en niños.

Por ello, en casos con mayor gravedad o duración de las lesiones,

podría valorarse el tratamiento oral de manera individual.

Tratamiento supresor

Sí se ha encontrado más beneficio aunque igualmente modesto a la hora de establecer un tratamiento profiláctico o supresor con aciclovir o valaciclovir oral en pacientes que sufren recurrencias frecuentes y dolorosas o con estímulos conocidos (39,40). En adultos, con 6 o más episodios de herpes labial al año, el aciclovir profiláctico ha resultado eficaz en disminuir la frecuencia de las recidivas (5). Puede ser utilizado tanto de forma crónica durante 12 meses con reevaluaciones posteriores (tabla 2), con pocos efectos secundarios encontrados, como de forma puntual cuando se reconozca la fase prodrómica (41). Como tratamiento supresor, famciclovir no ha demostrado utilidad y los fármacos tópicos de aciclovir o penciclovir no han resultado efectivos al no penetrar en el lugar de latencia del virus (32).

Otros tratamientos para evitar recurrencias son: uso de protección solar para minimizar el efecto de los rayos UV (pantalla química o física) o cremas con óxido de zinc para mantener íntegra la barrera cutánea, con resultados inconcluyentes pero al ser poco invasivos y no tóxicos se consideran recomendables (33).

4. Infección mucocutánea

Hay escasos estudios acerca del tratamiento de la infección primaria y recurrente en el huésped normal (1, 15).

El aciclovir oral junto a antisépticos tópicos puede ser útil en pacientes con alteraciones de la barrera cutánea como quemaduras o lesiones ecematosas, ya que en ellos la infección es potencialmente grave. También es eficaz en el panadizo (tabla 2).

En el eritema multiforme asociado a HSV se recomienda aciclovir 200 mg, 5 veces al día 5-10 días y corticoides tópicos o incluso sistémicos (42). En caso de recurrencias, puede usarse profilaxis con aciclovir 200-800 mg/d, durante 6 meses. Y, si ésta falla, valaciclovir 500mg, una vez al día.

El eczema herpeticum, se considera una infección grave que requiere tratamiento precoz con Aciclovir intravenoso 30mg/kg/día. Se ha

descrito algún caso tratado con valaciclovir oral a 20 mg/kg cada 12h con buen resultado (43).

5. Infección genital

Se recomienda terapia antiviral sistémica con aciclovir en cualquier grupo de edad, valaciclovir en mayores de 12 años y famciclovir en mayores de 18 años. El aciclovir y el valaciclovir pueden usarse en embarazadas en cualquier forma de infección genital y se recomiendan para disminuir la transmisión vertical en aquellas mujeres con lesiones activas a partir de la 36 semana de gestación (3,5,12,44). El aciclovir tópico tiene efectividad limitada.

Primoinfección: el tratamiento con aciclovir reduce el periodo de eliminación viral (1-6 días, vs 13-15 días con placebo) y la curación en más de 1 semana (10-12 días vs 16-21 días.). No es eficaz en disminuir la frecuencia ni gravedad de las recurrencias. Las pautas recomendadas son:

- Aciclovir oral: Adolescentes 400 mg, tres veces al día o 200 mg cinco veces al día, 7-10 días. Niños 40-80 mg/kg/día (máximo 1g/día), 5-10 días.
- Valaciclovir: 500- 1000 mg dos veces al día 5-10 días.
- Famciclovir (>18 años): 250 mg tres veces al día, 5-10 días.

En infección grave o complicada, aciclovir intravenoso 15 mg/kg/día, 5-7 días.

Recurrencias (< 5 episodios: iniciada dentro del 1º día de aparecer las lesiones o en los pródromos, acorta la duración y eliminación viral 1-2 días (1,3,5):

- Aciclovir \geq 12 años: 800 mg, dos veces al día o 400 mg tres veces 5 días, o 800 mg tres veces al día, 2 días.
- Valaciclovir: 500mg dos veces al día, 3 días, o 1g una vez al día, 5 días.
- Famciclovir (>18 años): 125mg dos veces al día, 5 días o 1000mg 2 veces, 1 día.

Tratamiento supresor, recomendado cuando ocurran 5 o más recidivas al año (44) o >6 según otros autores (5,45) para reducir la frecuencia de recurrencias en un 50-75% (1,3):

- Aciclovir: en mayores de 12 años 400 mg dos veces o 200 mg cuatro veces al día. Niños 30 mg/kg/día en tres dosis (máximo 1g/día). Durante 6-12 meses.

- Valaciclovir: 500mg una vez al día, durante 6-12 meses.

- Famciclovir: 250mg dos veces al día, durante 6-12 meses.

Las medidas locales para las lesiones van dirigidas a higiene y mantenerlas secas, las cremas retrasan la curación.

6. **Queratoconjuntivitis**

El tratamiento debe ser valorado por un oftalmólogo de forma prioritaria.

Aunque la **blefaroconjuntivitis** primaria se resuelve sin tratamiento, se aconseja el uso de agentes antivirales tópicos o sistémicos 2-5 veces al día hasta la resolución del cuadro, puesto que la medicación parece acortar el curso y disminuir el riesgo de complicaciones corneales, si bien no hay ensayos clínicos que avalen esta actitud.

En casos de conjuntivitis y/o queratitis superficial -epitelial- puede usarse tratamiento tópico 5 veces al día con aciclovir 3%, de elección, o ganciclovir gel 0,15% o trifluridina 1% o vidarabina 3%, aunque éstos dos últimos sólo están disponibles como medicamentos extranjeros, durante 10-14 días. Si estas infecciones son invasivas el oftalmólogo podrá asociar corticoides tópicos.

Igualmente, puede indicar aciclovir o valaciclovir oral en niños con queratitis epitelial y estromal, tanto para tratamiento como supresión o profilaxis de recurrencias, y así disminuir el riesgo de desarrollo de cicatrices. Las dosis recomendadas de aciclovir son (46):

- Menores de 18 meses: 100mg tres veces al día
- 18 meses – 3 años: 200mg tres veces al día
- 3-5 años: 300mg tres veces al día

- Mayores de 6 años: 400mg tres veces al día

Como terapia supresora, misma dosis, aunque dos veces al día, al menos 12 meses tras la última recurrencia.

Otros autores, recomiendan la misma dosificación que para la gingivoestomatitis aguda.

En la **necrosis retiniana aguda**, se recomienda iniciar aciclovir iv a 30mg/kg/día pudiendo asociarse prednisona oral 1mg/kg/día. Una vez que la inflamación ha desaparecido, puede cambiarse a forma oral 60mg/kg/día cada 8 horas, con pautas de meses a un año. Sin embargo, la mejor biodisponibilidad del valaciclovir lo convierten en un mejor tratamiento en > 12 años a 60 mg/kg/día cada 8 h (tras la fase inicial de aciclovir iv), aunque no hay estudios específicos en esta entidad (18).

7. Infección del SNC

Ante la sospecha de **encefalitis**, se debe iniciar tratamiento empírico con aciclovir iv 30mg/kg/día cada 8h lo más precozmente posible ya que se asocia a mejor pronóstico, con una duración de 14-21 días. Aún con el tratamiento la mortalidad es del 20-30% y dos tercios de los supervivientes tendrán déficits neurológicos. Un estudio asocia un bajo score de Glasgow < 11 y la edad < 3 años como predictores de peor pronóstico (47).

En la **parálisis de Bell** se indica aciclovir y prednisona oral (5).

8. Infección neonatal

Se recomienda siempre ingreso hospitalario en todas las formas clínicas de HSV neonatal para aciclovir iv, a dosis de 60mg/kg/día, cada 8 horas durante un mínimo de 21 días en las formas diseminada y en la afectación del SNC y 14 días en la SEM (12). Si se asocia a afectación ocular además se debe iniciar tratamiento tópico oftálmico antiviral.

Después del tratamiento pueden presentarse recurrencias cutáneas hasta en el 50% (5) o incluso 60-80% según autores (1) y recurrencias con síntomas del SNC en 8% de las formas diseminadas y del SNC. Por ello se recomienda terapia de supresión con aciclovir oral durante 6 meses tras el tratamiento a dosis de 300mg/m²/dosis, tres veces al día. Con esta pauta se

ha conseguido mejorar el desarrollo neurológico de los lactantes con afectación del SNC y prevenir recurrencias cutáneas de cualquiera de las formas de HSV neonatal (48). Requiere controles mensuales de urea, creatinina y neutrófilos por los efectos secundarios de nefrotoxicidad y neutropenia, que pueden desarrollarse en el 50%, siendo dosis-dependiente aunque reversibles tras su retirada (20,21).

Por último, el tratamiento episódico de las recurrencias no está bien establecido. Se ha propuesto aciclovir oral a dosis de 30-60 mg/kg/día cada 8 horas en lactantes pequeños y 40-60mg/kg/día cada 6 horas en lactantes mayores y niños, con el fin de reducir los síntomas. Cuando las recurrencias sean frecuentes y sintomáticas, se sugiere terapia supresora con aciclovir 20-40 mg/kg/día, cada 12 horas durante 12 meses (49).

9. **Pacientes inmunodeprimidos**

El aciclovir oral o iv acelera la curación de las lesiones locales y reduce la morbimortalidad debida a la diseminación visceral. La dosis y la vía depende de la enfermedad de base.

La mayor toxicidad es la renal. Para prevenirla, es importante mantener una hidratación adecuada.

En los pacientes inmunodeprimidos la prevalencia de HSV resistente al aciclovir es mayor que en la población general y oscila entre 5-10%, siendo en inmunocompetentes menor al 1%(19). En estos casos el foscarnet iv es el fármaco de elección, aunque también podría usarse cidofovir.

	ACICLOVIR	VALACICLOVIR (>12 a)	PENCICLOVIR
GINGIVOESTOMATITIS/ MUCOCUTÁNEAS			
Primo infección			
Tópico			
Oral	60-80mg/kg/d c/6h oral 7-10d (máx 200mg/dosis) * En ≥12 a 400 mg/8h o 200 mg/5 dosis, 7d	500-1000mg/12h 5-7d. Dosis recomendada 40 mg/kg/d c/12 horas (máx 1000 mg/dosis)	
IV	15-30 mg/kg/d c/8h iv 7d		
Recurrencias	1 aplicación tópica 6 veces/d, 5-10 d al iniciar pródromos u oral mismo que primo infección, 5d	500mg/12h 3-5d ó 2000mg/12h 1d **	1 aplicación tópica c/2h (respetando el sueño) 4d
Supresora			
<12a	30mg/kg/d c/8-12h oral 6-12m (dosis máx 400mg/dosis o 1g/d)		
≥12a	400mg/12h oral 6-12m	500mg/24h 6-12m (si ≥10episodios/a: 250mg/12h)	
GENITAL			
Primo infección			
Oral			
<12a	40-80mg/kg/d c/6-8h 5-10d (máx 1g/d)		
≥12a	1000-1200mg/d en 3-5 dosis oral (no durante el sueño) 7-10d	500-1000mg/12h, 5-10d	
IV	15-30 mg/kg/d c/8h 5-7d seguido de vo hasta 10d		
Recurrencias			
<12a	Misma pauta al inicio de los síntomas, pero 5d		
≥12a	200mg 5 veces/d (no durante el sueño) ó 400-800mg/12h o 400mg/8h oral 5d ó 800mg/8h oral 2d	500 mg/12h, 3d o 1000 mg/d 1 dosis, 5d	
Tópico	6 veces/d, 7d (sólo en casos leves, efecto dudoso)		
Supresora			
<12a	30mg/kg/d c/8-12h oral hasta 12m (máx 1g/d) 6-12m		
≥12a	400mg/12h ó 400mg/8h ó 200mg, 5 veces/d, 6-12m	500-1000 mg/d, 1 dosis, 6-12m	
OFTÁLMICO			
QUERATITIS			
Tópico (aciclovir 3%, ganciclovir 0,15%)	Aplicación de 1cm de crema 5 veces/d hasta 3d tras resolución		
Cualquier edad	< 12a: 40-80 mg/kg/d, 7-10d. Adolescentes 400mg/ 5 veces/d		
<18m	100mg 3veces/d		
18m-3a	200mg 3veces/d		

3-5a	300mg 3veces/d		
>6a	400mg 3veces/d		
Supresora	Misma dosis pero 2veces/d, mín 1 a	>12 a: 500 mg/d, 1 dosis, 6-12m	
NECROSIS RETINIANA			
<12a	30mg/kg/d c/8h iv 10-14 d seguido de 60mg/kg/d c/8h oral 4-6semanas		
≥12a	30mg/kg/d c/8h iv 10-14 d, seguido de valaciclovir		
ENCEFALITIS			
<3m	60mg/kg/d c/8h iv 21 d		
3m-12a	500 mg/m2 c/8h iv 21 d		
>12a	30mg/kg/d c/8h iv 14-21 d (puede aumentarse hasta 45mg/kg/d)		
Supresora			
<3m	300mg/m2/dosis, 3 veces/d 12m	no recomendado	
>3m	300mg/m2/dosis, 3 veces/d o 1340mg/m2/dosis, 2 veces/d oral al menos 3m (6-12m)	1m - 12 a: 25-40mg/kg 2-3 veces/d al menos 3m (no autorizado para niños, puede prepararse como fórmula magistral)	
NEONATAL			
Primo infección			
Diseminada/encefalitis	60mg/kg/d c/8h iv 21 d		
Cutánea o SEM	60mg/kg/d c/8h iv 14 d		
Supresora	300mg/m2/dosis oral 3 veces/d, mín 6m		
Recaídas			
Lactantes pequeños	30-60mg/kg/d oral c/8h		
Lactantes mayores y niños	40-60mg/kg/d oral c/6h		
INMUNODEPRIMIDOS			
Primo infección			
Misma pauta que inmunocompetentes a máxima dosis 7-14d. Formas leves oral, la mayoría precisa iv.			
Supresora			
Profilaxis de HSV en VIH + durante periodo de riesgo	40 mg/kg/d c/12h oral (máx 400mg/dosis)		
Otros inmunocomprometidos ≥2a que son HSV + durante período de riesgo	600-1000mg/d en 3-5 dosis oral (máx 80mg/kg/d sin exceder 1g/d)	500mg/12-24h, 6-12m	
Todas las edades, durante periodo de riesgo	15mg/kg/d, c/8h iv		
Encefalitis	300mg/m2/dosis, 3 veces/d o 1240mg/m2/dosis, 2 veces/d mín 12m oral	25-40mg/kg 3 veces/d mín 12m	
Genital	400-800mg 2-3veces/d mín 12m		

* máx 3200 mg/d según 5,43. Otros autores refieren rango de 40-80 mg/kg/d

** en herpes labial recurrente

Con dosis $\geq 60\text{mg/kg/d IV}$, monitorización estrecha de nefro y neurotoxicidad

Tabla 2: Resumen de tratamiento Abreviaturas: a: año(s); d: días(s); m: mes(es); máx: máximo/a; mín: mínimo/a.

PREVENCIÓN Y MEDIDAS DE CONTROL (5)

Prevención del herpes neonatal: se recomienda tratamiento antiviral supresor en mujeres con herpes genital recurrente activo a partir de la semana 36 con aciclovir o valaciclovir oral y cesárea si la madre tiene lesiones herpéticas genitales o pródromos de un nuevo brote, y previa a la rotura de bolsa, o incluso cuando ya se ha producido la rotura de bolsa, si las lesiones son activas. También se debe evitar el empleo en el feto de monitores del cuero cabelludo. Aunque estas medidas reducen el riesgo de infección neonatal, no lo eliminan completamente. ya que la mayoría de las infecciones genitales serán, como ya se ha comentado previamente, asintomáticas (5,12).

En el recién nacido asintomático con riesgo de exposición previa a HSV neonatal, la Academia Americana de Pediatría publicó en el 2013 una guía de evaluación y manejo del neonato y protocolo de seguimiento hasta las 6 primeras semanas de vida (50).

Las madres con herpes labial deben llevar mascarilla hasta que las lesiones estén secas y no deben besar a sus lactantes. También deben cubrir las lesiones cutáneas.

El personal sanitario con **lesiones cutáneas u orolabiales** debe cubrirlas si están en contacto con lactantes y, si tienen panadizo herpético, evitar contacto con neonatos y pacientes inmunodeprimidos. Por otro lado, debe usar guantes y otras medidas de protección cuando esté en contacto con secreciones o exantemas potencialmente causados por HSV.

Los niños con gingivostomatitis que no controlan sus secreciones orales deben ser excluidos de la guardería.

Los niños con lesiones activas expuestas, deben cubrirlas para asistir al colegio. La misma medida debe ser tomada por los deportistas.

Uso de preservativo para la prevención del **herpes genital**.

INVESTIGACIÓN

Nuevos antivirales y Ac monoclonales frente a las glicoproteínas gB y gD del HSV.

No se dispone en el momento actual de ninguna vacuna licenciada para prevenir el HSV, si bien hay algunas candidatas en distintas fases de desarrollo tanto preclínico como clínico. Estas vacunas están orientadas generalmente al HSV-2, aunque con la idea de obtener inmunidad cruzada frente al HSV-1, bien para prevenir la infección tras la exposición -profilácticas- como para reducir los síntomas y la excreción viral una vez contraída la infección -terapéuticas-(51).

Por último, cada vez hay más evidencia que sugiere la existencia de defectos en la inmunidad subyacentes en aquellos niños mayores que padezcan una encefalitis por HSV (19). Se ha relacionado especialmente con deficiencias en los receptores Toll-like tipo 3 (TLR3), UNC93B1 y señalización dependiente de STAT-1. Por ello, todo niño que se presente con una infección de estas características debería ser evaluado para descartar este tipo de inmunodeficiencias primarias (4,52).

CONCLUSIONES

El VHS es un virus humano que se encuentra con alta prevalencia en la población, y es causante de entidades desde frecuentes y leves, aunque molestas como la gingivostomatitis aguda, hasta graves y con alta morbimortalidad como la encefalitis, la infección neonatal o la infección en inmunodeficientes.

En función de la entidad clínica a abordar, será necesario o no el diagnóstico etiológico siendo en atención primaria fundamentalmente clínico. Las técnicas microbiológicas se reservan para procesos potencialmente graves, resistentes al tratamiento, o cuando hay sospecha de abuso sexual. Es fundamental conocer el rango de las manifestaciones para estar alerta ante las posibles complicaciones, y derivar a otros especialistas cuando sea necesario, como al oftalmólogo en los casos de queratitis herpética.



La existencia de un fármaco antiviral específico, el aciclovir, así como el uso de medicación adyuvante como corticoterapia, han mejorado el pronóstico de las infecciones graves. El aciclovir también está indicado en algunos casos de enfermedad mucocutánea para reducir la duración de la misma y la eliminación viral. En adolescentes puede usarse el valaciclovir, profármaco del aciclovir.

El tratamiento preventivo o supresor con aciclovir puede ser eficaz cuando las recurrencias de infección mucocutánea, genital u oftálmica son frecuentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Long SS, Prober CG, Fischer M. 204: Herpes Simplex Virus. En: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 5.ª ed. Elsevier; 2009. p. 1026-1035.
2. Delgado Rubio A. Tratado de Pediatría. 1.ª ed. Vol. III. CTO editorial; 2015. p. 871-877.
3. Cherry JD, Demmler-Harrison, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez P. FEIGIN AND CHERRY'S TEXTBOOK OF PEDIATRIC INFECTIOUS DISEASES. 7.ª ed. Saunders; 2012. p. 1933-1968.
4. Sharland M, Cant AJ, Shingadia D. OSH Manual of childhood infections: The Blue Book. 4.ª ed. Oxford University Press; 2016. p. 595-601.
5. Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS. Red Book. 30.ª ed. 2015. p. 432-441, 919-926.
6. Looker KJ, Magaret AS, May MT, Turner KME, Vickerman P, Gottlieb SL, et al. Global and Regional Estimates of Prevalent and Incident Herpes Simplex Virus Type 1 Infections in 2012. PLoS ONE [Internet]. 28 de octubre de 2015 [citado 25 de mayo de 2017];10(10). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4624804/>
7. Looker KJ, Magaret AS, Turner KM, Vickerman P, Gottlieb SL, Newman LM. Global estimates of prevalent and incident herpes simplex virus type 2 infections in 2012. PloS One. 2015;10(1):e114989.
8. Mohan RPS, Verma S, Singh U, Agarwal N. Acute primary herpetic gingivostomatitis. Case Rep. 8 de julio de 2013;2013(jul08 1):bcr2013200074-bcr2013200074.
9. Patel R, Kumar H, More B, Patricolo M. Paediatric recurrent herpetic whitlow. BMJ Case Rep. 2013;2013:bcr2013010207.
10. Leung DYM. Why is eczema herpeticum unexpectedly rare? Antiviral Res. mayo de 2013;98(2):153-7.
11. Osterne RLV, de Matos Brito RG, Pacheco IA, Alves N, Negreiros AP, Sousa FB. Management of erythema multiforme associated with recurrent

herpes infection: a case report. J Can Dent Assoc [Internet]. 2009 [citado 30 de junio de 2017];75(8). Disponible en: <http://cda-adc.ca/JCDA/vol-75/issue-8/597.pdf>

12. James SH, Sheffield JS, Kimberlin DW. Mother-to-Child Transmission of Herpes Simplex Virus. J Pediatr Infect Dis Soc. 1 de septiembre de 2014;3(suppl 1):S19-23.

13. Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of genital herpes simplex virus infection - UpToDate [Internet]. [citado 29 de agosto de 2017]. Disponible en:

https://www.uptodate.com.mergullador.sergas.es/contents/epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-genital-herpes-simplex-virus-infection?source=search_result&search=herpes%20genital%20herp%C3%A9tica&selectedTitle=2~122

14. Reina J, Gutiérrez O, de Gopegui ER, Padilla E. Incidencia de infecciones genitales causadas por el virus del herpes simple tipo 1 (VHS-1) durante el período 1995-2003. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2005;23(8):482-484.

15. Gonzalez Lopez M, Corral Caramés M, Fernández Cebrián S, Martín Sánchez F. Sospecha de abuso sexual. Perineal groove. An Pediatr. marzo de 2011;74(3):199-201.

16. Herpes simplex keratitis - UpToDate [Internet]. [citado 29 de agosto de 2017]. Disponible en:

https://www.uptodate.com.mergullador.sergas.es/contents/herpes-simplex-keratitis?source=search_result&search=queratitis%20herp%C3%A9tica&selectedTitle=1~150

17. Hlinomazová Z, Loukotová V, Horáčková M, Šerý O. The treatment of HSV1 ocular infections using quantitative real-time PCR results. Acta Ophthalmol (Copenh). 1 de agosto de 2012;90(5):456-60.

18. Grose C. Acute Retinal Necrosis Caused by Herpes Simplex Virus Type 2 in Children: Reactivation of an Undiagnosed Latent Neonatal Herpes Infection. Semin Pediatr Neurol. septiembre de 2012;19(3):115-8.

19. Le Doare K, Menson E, Patel D, Lim M, Lyall H, Herberg J. Fifteen minute consultation: Managing neonatal and childhood herpes encephalitis: Arch Dis Child - Educ Pract Ed. abril de 2015;100(2):58-63.

20. James SH, Kimberlin DW. Neonatal Herpes Simplex Virus Infection. Infect Dis Clin North Am. septiembre de 2015;29(3):391-400.

21. Allen UD, Robinson JL. Prevention and management of neonatal herpes simplex virus infections. Paediatr Child Health. abril de

2014;19(4):201-6.

22. Etiología y evolución de las infecciones potencialmente graves en lactantes menores de 3 meses febriles | Anales de Pediatría [Internet]. [citado 5 de julio de 2017]. Disponible en: <http://www.analesdepediatria.org/es/pdf/S1695403316302302/S300/>
23. Gantt S, Muller WJ. The Immunologic Basis for Severe Neonatal Herpes Disease and Potential Strategies for Therapeutic Intervention. Clin Dev Immunol. 2013;2013:1-16.
24. Chen C-K, Wu S-H, Huang Y-C. Herpetic gingivostomatitis with severe hepatitis in a previously healthy child. J Microbiol Immunol Infect. agosto de 2012;45(4):324-5.
25. Snoeck R. Antiviral therapy of herpes simplex. Int J Antimicrob Agents. 2000;16(2):157–159.
26. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Pediamécum. Edición 2015. Aciclovir. Disponible en: <http://www.pediamecum.es> . Consultado en (fecha de la consulta). [Internet]. [citado 1 de julio de 2017]. Disponible en: <http://pediamecum.es/wp-content/farmacos/Aciclovir.pdf>
27. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Pediamécum. Edición 2015. Valaciclovir. Disponible en: <http://www.pediamecum.es> . Consultado en (fecha de la consulta). [Internet]. [citado 30 de junio de 2017]. Disponible en: <http://pediamecum.es/wp-content/farmacos/Valaciclovir.pdf>
28. José D, Isabel M, Pérez A. Fármacos antivirales en pediatría. An Pediatría Contin. 1 de noviembre de 2008;6(6):353-60.
29. Goldman RD. Acyclovir for herpetic gingivostomatitis in children. Can Fam Physician. 2016;62(5):403–404.
30. phillips B, GINGIVOSTOMATITIS S. Towards evidence based medicine for paediatricians. Arch Child. 2009;94(2):165–167.
31. 2014 Nelson’s Pediatric Antimicrobial Therapy, 20th Edition [Internet]. American Academy of Pediatrics; 2014. 267 p. Disponible en: <http://ebooks.aappublications.org/content/9781581108538/9781581108538>
32. Chuang S-K. There Is Modest Evidence That Systemic Acyclovir or Valacyclovir Prevents Recurrent Herpes Labialis. J Evid Based Dent Pract. marzo de 2013;13(1):16-7.
33. Cunningham A, Griffiths P, Leone P, Mindel A, Patel R, Stanberry L, et al. Current management and recommendations for access to antiviral

therapy of herpes labialis. *J Clin Virol.* enero de 2012;53(1):6-11.

34. Altenburg A, El-Haj N, Micheli C, Puttkammer M, Abdel-Naser MB, Zouboulis CC. The Treatment of Chronic Recurrent Oral Aphthous Ulcers. *Dtsch Arztebl Int.* octubre de 2014;111(40):665-73.

35. Hopper SM, Babl FE, McCarthy M, Tancharoen C, Lee KJ, Oakley E. A double blind, randomised placebo controlled trial of topical 2% viscous lidocaine in improving oral intake in children with painful infectious mouth conditions. *BMC Pediatr.* 21 de noviembre de 2011;11:106.

36. Faden H. Management of primary herpetic gingivostomatitis in young children. *Pediatr Emerg Care.* 2006;22(4):268-269.

37. Drug Safety and Availability - FDA Drug Safety Communication: Reports of a rare, but serious and potentially fatal adverse effect with the use of over-the-counter (OTC) benzocaine gels and liquids applied to the gums or mouth [Internet]. [citado 22 de octubre de 2017]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm250024.htm>

38. Arain N, Paravastu SC, Arain MA. Effectiveness of topical corticosteroids in addition to antiviral therapy in the management of recurrent herpes labialis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* [Internet]. diciembre de 2015 [citado 20 de marzo de 2017];15(1). Disponible en: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-015-0824-0>

39. Rahimi H, Mara T, Costella J, Speechley M, Bohay R. Effectiveness of antiviral agents for the prevention of recurrent herpes labialis: a systematic review and meta-analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* mayo de 2012;113(5):618-27.

40. Ruiz-Villaverde R, Sánchez-Cano D. Tratamiento supresor del herpes simple labial recurrente con valaciclovir en adolescentes. *An Pediatría.* 1 de noviembre de 2009;71(5):473-4.

41. Chi C-C, Wang S-H, Delamere FM, Wojnarowska F, Peters MC, Kanjirath PP. Interventions for prevention of herpes simplex labialis (cold sores on the lips). En: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2015 [citado 20 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010095.pub2>

42. The use of corticosteroids in management of Herpes associated Erythema Multiforme [Internet]. 2016 [citado 29 de junio de 2017]. Disponible en: http://jpma.org.pk/full_article_text.php?article_id=7563

43. Zhuang K, Wu Q, Ran X, Ran Y, Ding L, Xu X, et al. Oral treatment with

valacyclovir for HSV-2-associated eczema herpeticum in a 9-month-old infant: A case report. *Medicine (Baltimore)*. julio de 2016;95(29):e4284.

44. Sauerbrei A. Optimal management of genital herpes: current perspectives. *Infect Drug Resist*. junio de 2016;129.
45. Szenborn L, Kraszewska-Głomba B, Jackowska T, Duszczyk E, Majda-Stanisławska E, Marczyńska M, et al. Polish consensus guidelines on the use of acyclovir in the treatment and prevention of VZV and HSV infections. *J Infect Chemother*. 1 de febrero de 2016;22(2):65-71.
46. Revere K, Davidson SL. Update on management of herpes keratitis in children: *Curr Opin Ophthalmol*. julio de 2013;24(4):343-7.
47. Ito Y, Ando Y, Kimura H, Kuzushima K, Morishima T. Polymerase chain reaction-proved herpes simplex encephalitis in children. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17(1):29-32.
48. Kimberlin DW, Whitley RJ, Wan W, Powell DA, Storch G, Ahmed A, et al. Oral Acyclovir Suppression and Neurodevelopment after Neonatal Herpes. *N Engl J Med*. 6 de octubre de 2011;365(14):1284-92.
49. Neonatal herpes simplex virus infection: Management and prevention - UpToDate [Internet]. [citado 30 de agosto de 2017]. Disponible en: https://www.uptodate.com.mergullador.sergas.es/contents/neonatal-herpes-simplex-virus-infection-management-and-prevention?source=search_result&search=neonatal%20HSV&selectedTitle=2~60
50. Kimberlin DW, Baley J, COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES, COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN. Guidance on Management of Asymptomatic Neonates Born to Women With Active Genital Herpes Lesions. *PEDIATRICS*. 1 de febrero de 2013;131(2):e635-46.
51. Gottlieb SL, Giersing B, Boily M-C, Chesson H, Looker KJ, Schiffer J, et al. Modelling efforts needed to advance herpes simplex virus (HSV) vaccine development: Key findings from the World Health Organization Consultation on HSV Vaccine Impact Modelling. *Vaccine* [Internet]. junio de 2017 [citado 29 de agosto de 2017]; Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X17304085>
52. Zhang S-Y, Abel L, Casanova J-L. Pediatric Neurology: Chapter 111. Mendelian predisposition to herpes simplex encephalitis [Internet]. Vol. 112. Elsevier Inc. Chapters; 2013 [citado 1 de julio de 2017]. Disponible en: <https://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=S8hzDAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP7&dq=%22of+all+HSE+cases+are+due+to+primary%22+%22the+first+case+of+HSE+was+reported+in+children%22+%22widespread+and+readily+transmitted+from+person%22+>



%22disease+due+to+their+impaired+response
%22+&ots=LkKYPckQXA&sig=kf9K4BPdzA0kha575w6Xdllt3rY