

Artículo de revisión

# MANEJO DE HERPES GENITAL EN PACIENTES INMUNOCOMPETENTES

Katherin Delgado<sup>1</sup>, Lina Caicedo<sup>2</sup>, Margarita Manrique<sup>3</sup>, Martín Cañón<sup>4</sup>

1. Residente de IV año Ginecología y Obstetricia, Fundación Universitaria Sanitas.

2. Residente de III año Ginecología y Obstetricia, Fundación Universitaria Sanitas.

3. MD., Magíster en Ciencias Biomédicas, Oficina de Investigaciones Hospital Universitario San Ignacio.

4. MD., Magíster en Epidemiología Clínica, Especialista en Medicina Familiar, Docente Fundación Universitaria Sanitas.

## RESUMEN

El herpes genital es una infección crónica que se caracteriza por presentar reactivaciones periódicas. Tiene la capacidad tanto de producir una enfermedad sintomática en el huésped, como de producir una expresión viral asintomática. Actualmente se constituye como la primera causa de lesiones ulcerosas genitales y además representa un importante problema de salud pública, conlleva a considerables repercusiones clínicas, psicológicas, sociales y económicas. Esta revisión tiene como propósito realizar una actualización de las opciones terapéuticas para esta condición en pacientes inmunocompetentes, con énfasis en la vía de administración, intervalo de administración, duración del tratamiento y tiempo de resolución de las lesiones. Adicionalmente, se analizan las estrategias de prevención y tratamiento de la infección en situaciones particulares, como el embarazo.

**Palabras claves:** herpes genital, aciclovir, herpes virus, embarazo, tratamiento, diagnóstico.

## MANAGING GENITAL HERPES IN IMMUNOINCOMPETENT PATIENTS: REVIEW ARTICLE

### ABSTRACT

Genital herpes is a chronic infection characterized by periodic reactivations. It is able a cause both a symptomatic disease in the host and to generate an asymptomatic viral expression. Genital herpes is currently the first cause of ulcerative genital lesions and constitutes a significant health problem leading to considerable clinical, psychological, social and economic consequences. This review is intended as an update on the therapeutic options for this condition in immunoincompetent patients, emphasizing the route of administration, the dosing interval, duration of treatment and time to resolution of the lesions. Moreover, the infection prevention strategies and treatment under particular situations such as pregnancy are analyzed.

**Keywords:** genital herpes, acyclovir, herpes virus, pregnancy, treatment, diagnosis

Recibido: 03 de julio de 2104

Aceptado: 15 de octubre de 2014

Correspondencia: katherindelgado@hotmail.com

## INTRODUCCIÓN

La familia *Herpesviridae* consta de ocho tipos de virus que infectan rutinariamente a los seres humanos: herpes simplex 1 (VHS 1), herpes simplex 2 (VHS 2), virus varicela-zoster (VZV), virus de Epstein-Barr (EBV), citomegalovirus (CMV), virus del herpes humano 6 (HHV 6), virus del herpes humano 7 (HHV 7) y el virus del herpes humano 8 (HHV 8) (1). Estos virus tienen la potencialidad de permanecer latentes en la célula huésped hasta reactivarse bajo ciertas condiciones (2).

La forma genital del herpes es globalmente reconocida como una de las principales enfermedades de transmisión sexual. El herpes genital es producido en 70 al 95% de los casos por el VHS 2, y en 5 a 30% por el tipo 1. A pesar de ser una infección de transmisión sexual frecuente, la mayoría de los pacientes que padecen herpes genital desconocen su diagnóstico (3).

En la actualidad, esta enfermedad constituye un importante problema de salud pública (4), que tiene considerables repercusiones físicas, emocionales (5), sociales (6) y económicas (7). Además la infección se asocia con un aumento significativo en el riesgo de transmisión y contagio del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (8).

La investigación en esta enfermedad se centra en el desarrollo de estrategias de prevención y terapéuticas que ofrezcan nuevas y mejores opciones de tratamiento (9). La implementación de esquemas más cortos, con dosis más bajas e intervalos de administración más amplios, tienen un impacto en el tiempo de duración y adherencia al tratamiento, la severidad de las lesiones y el periodo libre de enfermedad. Los avances en la terapia han mejorado el pronóstico y calidad de vida de los individuos infectados por el virus (10), especialmente al grupo de pacientes que experimentan recurrencias (11).

## VIROLOGÍA

El virus del herpes simple (VHS) pertenece a la subfamilia alfa virus. Es un virus DNA neurotrópico, DNA bicatenario constituido por un núcleo, cápside, tegumento y envoltura (12, 13). El serotipo VHS 1 usualmente se asocia a infección orolabial y VHS 2 a infección genital (9). Com-

parten características estructurales, pero se diferencian por los antígenos de la envoltura y por el genoma (9).

## EPIDEMIOLOGÍA

La infección por VHS 2 es la principal causa de úlceras genitales en el mundo. Su incidencia global es 23,6 millones de infectados por año; 16% de la población mundial entre los 15 y los 49 años, aproximadamente 536 millones de personas, vivían con el VHS2 de acuerdo con el estudio de prevalencia global de la Organización Mundial de la Salud (2008) (14). El grupo etario que presenta mayor prevalencia de la enfermedad se encuentra entre los 40 y 49 años, con un predominio considerable por el sexo femenino (15).

En Estados Unidos la seroprevalencia de VHS 2 en adultos es 16,2% (2005-2008) (16) y en Brasil de 11,3% (17). La mayor seroprevalencia se presenta en África Subsahariana (hasta 80% en mujeres y 50% en hombres) (18). En Colombia no existen estudios recientes de seroprevalencia en personas inmunocompetentes. Sin embargo, el Ministerio de Salud y Protección Social informa que en 2011 se atendieron 9.766 pacientes con diagnóstico de herpes genital (19). La mayoría de pacientes desconocen su diagnóstico (portadores silentes) (20) y se convierten en la principal fuente de transmisión de la infección (21-23).

Los principales factores de riesgo de infección por VHS son: el sexo, la edad, inicio temprano de relaciones sexuales, antecedentes de enfermedades de transmisión sexual, compañeros sexuales múltiples, pareja con diagnóstico de infección, no utilización de preservativo, la raza negra, la localización geográfica, el bajo nivel socioeconómico (9, 24, 25) y la supresión del sistema inmune (26).

## HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN

El virus accede a la superficie de las mucosas por contacto sexual directo con las secreciones o con la mucosa del individuo infectado. Ingresa a las células epiteliales y se replica, genera una reacción de lisis y muerte celular que se traduce en la formación de vesículas y lesiones

ulceradas en un periodo aproximado de 24 horas, aunque puede no producirse lesiones (25). Posteriormente, el virus compromete las neuronas sensoriales del área de la lesión, infecta dendritas y los ganglios de la raíz dorsal que inervan la región sacra, por transporte retrógrado (18, 27). Finalmente, se replica e infecta a otras neuronas, disminuyendo su carga viral hasta permanecer en un estado de latencia por largos intervalos de tiempo, dependiendo de la respuesta inmunológica del huésped (27). La seroconversión se produce entre 4 y 6 semanas luego de la infección (9).

Espontáneamente o ante estímulos como fiebre, exposición a rayos ultravioleta, frío, supresión del sistema inmune, estrés emocional o daño tisular, el VHS 2 puede reactivarse y producir una nueva infección denominada recurrencia (28).

Esta reactivación periódica se produce por la replicación del virus, seguida por el transporte anterógrado a zonas periféricas, que produce la diseminación asintomática del virus o aparición de úlceras dolorosas (27).

## CUADRO CLÍNICO

Las infecciones por herpes genital pueden clasificarse como primoinfección o como recurrencia. El primer episodio, infección primaria, ocurre en individuos sin exposición previa. También puede presentarse como infección no primaria en pacientes con antecedente de infección por VHS 1 que luego adquieren la infección por el subtipo 2, o viceversa. Mientras que la recurrencia es aquella infección que se da en pacientes con exposición previa y que desarrollan reactivación de infección (29).

Tanto la primoinfección como las recurrencias pueden ser subclínicas y presentar síntomas de diferente intensidad. Los síntomas sistémicos como fiebre, cefalea, mialgias, artralgias, astenia, entre otros, son más frecuentes en la primoinfección (30). Los síntomas locales como lesiones vesiculosas y ampollas se presentan con mayor frecuencia en las recurrencias. Estas lesiones se rompen y producen úlceras dolorosas localizadas en genitales externos, con posterior formación de costras. En vagina, cérvix uterino o uretra, las úlceras se rompen y el tejido permanece cruento hasta su reepitelización.

Otros síntomas asociados son disuria, leucorrea, uretrorrea y adenomegalias inguinales (31). Los síntomas en la infección primaria son más severos y tienen una duración aproximada de 2 a 3 semanas. Las recurrencias tienen una duración de 2 a 10 días, con una frecuencia promedio de cuatro episodios por año (9). En las recurrencias las lesiones genitales son menos severas y pueden llegar a pasar desapercibidas (29, 30, 32).

Dentro de las complicaciones descritas se encuentra la radiculopatía sacra del sistema nervioso autónomo, retención urinaria, enfermedad diseminada (neumonitis, hepatitis, meningitis), cronicidad de la infección mediante la recurrencia y en las pacientes gestantes se pueden presentar transmisión vertical al feto con resultados perinatales adversos (25).

## DIAGNÓSTICO

La valoración clínica, constituida por la anamnesis y el examen físico, tiene sensibilidad de 19 a 29 % para la detección de herpes genital (33). La sospecha clínica debe ser confirmada mediante pruebas de laboratorio, entre ellas, test virológicos (cultivo celular y PCR) y serológicos tipo específicos (34).

La identificación mediante anticuerpos monoclonales en cultivo celular en muestras de tejido afectado de lesiones tempranas es muy útil para distinguir entre los serotipos, aunque tiene menos sensibilidad en las recurrencias y en las fases de curación, por la presencia de una menor carga viral (35, 36, 37). Tiene la limitación de producir resultados hasta cinco días después de la toma de la muestra. Por esta razón, el examen de elección para el diagnóstico de infección es la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) que, adicionalmente, tiene una mayor sensibilidad durante las fases de ulceración y de costras, durante el episodio agudo (36).

Las pruebas serológicas con inmuglobulinas G y M para los VHS 1 ó 2 son útiles en el diagnóstico de la infección, especialmente cuando no hay signos de lesiones activas y en caso de sospecha de falsos negativos en los cultivos (35). Su sensibilidad se encuentra entre 80 y 98%, con especificidad de 96%, para la tipificación del virus (38).

## TRATAMIENTO

En la actualidad existen 2 tipos de estrategias de tratamiento para herpes genital recurrente: la terapia episódica y la supresiva (25, 39). La terapia episódica consiste en ciclos de corta duración (1 a 5 días) dirigidos a disminuir los síntomas y la replicación viral durante las recurrencias. Con el inicio temprano de los medicamentos antivirales (fase prodrómica) se reducen el tiempo de duración y severidad de las lesiones (40). Está indicada en pacientes con recurrencias infrecuentes y de leve intensidad (25). La administración intravenosa es efectiva (41), pero requiere hospitalización y se reserva para infecciones severas (34). Por tanto, la terapia oral es el manejo estándar. Las mismas opciones farmacológicas de la terapia episódica están indicadas en el primer episodio clínico.

La terapia supresiva consiste en la toma diaria de medicación para prevenir recurrencias. Está indicada en pacientes con episodios frecuentes (más de 6 episodios al año) (25). El riesgo relativo de sufrir al menos una recurrencia disminuye en 47% con terapia antiviral oral (42).

En las recurrencias, la terapia de soporte puede ser suficiente para el manejo de los síntomas. Algunas de las medidas empleadas son los analgésicos sistémicos o locales, curaciones del área afectada con solución salina y tratamiento de infecciones bacterianas sobre agregadas, además de la consejería (39).

Actualmente existen tres moléculas aprobadas para el tratamiento de herpes genital: aciclovir, valaciclovir y famciclovir. Las dos últimas son prodrogas y su actividad antiviral depende del metabolismo viral en las células infectadas (43, 44). (Tabla 1)

Aciclovir requiere de dosis más frecuentes, tiene una vida media corta y baja biodisponibilidad. Es el único fármaco disponible para administración parenteral (34). El uso tópico de este fármaco no es recomendado porque ofrece un mínimo margen de beneficios clínicos (34). El penciclovir, compuesto activo del famciclovir, tiene 100 veces más afinidad por la timidina quinasa que aciclovir y requiere menos frecuencia de administración (43, 49). Amenamevir (ASP2151), una nueva molécula, se encuentra en estudios fase III (50). En modelos animales

TABLA 1. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS DE LOS AGENTES ANTIVIRALES UTILIZADOS EN EL MANEJO DE HERPES GENITAL

MEDICAMENTO	PRINCIPIO ACTIVO	MECANISMO DE ACCIÓN	FARMACOCINÉTICA	DOSIS <sup>34</sup>
ACICLOVIR	Análogo acíclico de 2-deoxiguanosina	Inhibición de la DNA polimerasa del virus. Integración al DNA viral llevando a la terminación temprana de la cadena DNA. <sup>45</sup>	Vida media: 2 – 3 horas. Biodisponibilidad: 15-30 % Excreción renal. <sup>46</sup>	<b>Primoinfección:</b> 400 mg tres veces al día por 7 a 10 días o 200 mg cinco veces al día por 7 a 10 días. <b>Terapia episódica:</b> 400 mg 3 veces al día por 5 días, 800 mg dos veces al día por 5 días o 800 mg tres veces al día por 2 días. <b>Terapia supresiva:</b> 400 mg 2 veces al día
VALACICLOVIR	Análogo acíclico de 2-deoxiguanosina	Es una prodroga de aciclovir que es descompuesto en aciclovir y valina después del metabolismo hepático. <sup>44</sup>	Vida media: 3 horas Biodisponibilidad: 15-30 %. Concentración plasmática máxima: 1,5 a 2,5 hrs. <sup>44</sup>	<b>Primoinfección:</b> 1 gr vo dos veces al día por 7 a 10 días. <b>Terapia episódica:</b> 500 mg dos veces al día por 3 días o 1 gr una vez al día por 5 días <b>Terapia supresiva:</b> 500 mg a 1 gr una vez al día
FAMCICLOVIR	2-2 amino 9 H purina 9-y ethyl 1-3 propanediol diacetato	Es una prodroga del penciclovir. Inhibe de forma competitiva e irreversible la DNA polimerasa viral. <sup>43</sup>	Vida media: 2 horas. Biodisponibilidad: 77%. Concentración plasmática máxima: 30 – 45 minutos. <sup>43</sup>	<b>Primoinfección:</b> 250 mg tres veces al día por 7 a 10 días. <b>Terapia episódica:</b> 125 mg dos veces al día por 5 días o 1gr dos veces al día por 1 día. <b>Terapia supresiva:</b> 250 mg 2 veces al día por 6 meses.
AMENAMEVIR (ASP2151)	Fenil oxadiazol (análogo no nucleósido)	Inhibe el complejo helicasa-primasa evitando la replicación viral. <sup>47</sup>		100-400 mg día por 3 días 1200 mg dosis única <sup>48</sup>

se han reportado efectos sinérgicos entre amenamevir y análogos de nucleósidos, lo que sugeriría su utilidad en pacientes con cuadros severos o con resistencia al tratamiento convencional (51).

Aciclovir, valaciclovir y famciclovir tienen efectividad similares en el manejo de herpes genital recurrente cuando son comparadas con placebo (42). La elección en el manejo radica en las propiedades farmacocinéticas de cada esquema terapéutico. Aciclovir tiene el perfil farmacológico más desfavorable para la adherencia al tratamiento por el número de dosis al día. Sin embargo, esquemas acortados de 1 y 2 días, con altas dosis de aciclovir y valaciclovir, han mostrado ser efectivos (36, 52-54). Famciclovir, en dosis única de 1000 mg, reduce la mediana de tiempo hasta la remisión de síntomas y curación de lesiones en 2 días, comparado con placebo (55).

### Vacunación

Algunas vacunas contra VHS han sido estudiadas en modelos animales y humanos. Los ensayos clínicos de vacunas profilácticas y terapéuticas no han mostrado resultados clínicos satisfactorios (56, 57). Sin embargo, sí han orientado hacia diseños epidemiológicos que incluyan tanto subgrupos poblacionales susceptibles como desenlaces adecuados para determinar las tasas de recurrencia (57).

### HERPES GENITAL Y EMBARAZO

La prevalencia de la infección genital por VHS y su complicación más grave durante el embarazo, el herpes neonatal, han aumentado durante las últimas dos décadas (58). Las consecuencias de esta infección con frecuencia son catastróficas. La mitad de los neonatos infectados con VHS presentan compromiso del sistema nervioso central o multiorgánico que puede terminar en la muerte del paciente o en grave discapacidad neurológica, a pesar de tratamiento antiviral temprano (59).

En población obstétrica hasta 2% de las mujeres adquieren VHS durante el embarazo (60). El subdiagnóstico es elevado porque los síntomas tienden a confundir-

se con otras condiciones o porque nunca los presentan. Para la confirmación del diagnóstico se recomiendan el cultivo del tracto genital o la detección de DNA de VHS con PCR (61).

### Transmisión materno fetal

La transmisión materna se presenta casi en su totalidad por el contacto directo del feto con las secreciones vaginales infectadas durante el parto. Las infecciones intrauterinas y posnatales son otras causas mucho menos frecuentes de las infecciones neonatales (61). Debido a que el VHS neonatal no es una enfermedad de notificación obligatoria, es difícil determinar la verdadera incidencia de la misma. Sin embargo, en el ejercicio rutinario de la obstetricia, la transmisión vertical es rara. Se estima que se diagnostican aproximadamente 1.500 casos de herpes neonatal cada año en los Estados Unidos (62).

El riesgo de infección neonatal es mucho mayor si la madre presenta herpes genital durante el tercer trimestre o en el momento del parto (30-50%) (59). Por el contrario, el riesgo es bajo (1%) si la adquiere en una etapa temprana del embarazo (59). La mayor proporción de infecciones por herpes genital en neonatos se debe a las reactivaciones de herpes en la madre, dado que durante el embarazo es más frecuente que presente una recidiva y no una primoinfección (34).

Cinco factores determinan la transmisión de la infección de una madre con VHS al neonato, estos son: el tipo de infección de la madre (primaria vs. recurrencia), el tipo de anticuerpos que la madre haya desarrollado, la duración entre la ruptura de membranas y el parto, la integridad de las barreras mucocutáneas del neonato (uso de electrodos en cuero cabelludo fetal) y la vía del parto (parto vaginal vs. cesárea) (63).

El recién nacido puede adquirir la infección por VHS en tres periodos diferentes: intrauterino (85%), intraparto (10%) y posparto (5%) (63). La transmisión de VHS al neonato puede ocurrir tanto en episodios sintomáticos maternos como en casos de excreción asintomática del virus (64). Los expuestos a VHS-1 en el momento del parto son más propensos a infectarse que los expuestos a VHS-2, independientemente del estado de la infección

materna (62). El mecanismo no es claro pero puede llegar a explicar la creciente incidencia de neonatos infectados por VHS-1 (62).

## Manejo periparto

El objetivo principal de la atención perinatal de las mujeres con historia de herpes genital es la prevención de la transmisión vertical al recién nacido por su asociación con altas tasas de morbilidad (63).

Los antivirales disponibles para el tratamiento y prevención de infección por VHS durante el embarazo y el parto son aciclovir, valaciclovir y famciclovir (64) (categoría B de riesgo FDA: no existen evidencias de riesgo en la especie humana) (65). La seguridad de estos antivirales en mujeres embarazadas no ha sido plenamente establecida hasta la fecha. Los datos disponibles en mujeres a las que se les ha administrado aciclovir en el primer trimestre de la gestación sugieren que no existe un incremento en el riesgo de padecer malformaciones fetales, si se compara con la población general (66). La experiencia con valaciclovir y famciclovir es limitada (67).

Las indicaciones de manejo farmacológico con antivirales son: maternas con enfermedad grave o diseminada, episodio de primoinfección o profilaxis durante el tercer trimestre. El propósito de la profilaxis es disminuir el riesgo de recurrencia durante el parto para prevenir la infección neonatal por herpes (67).

También se ha establecido que el tratamiento con aciclovir en el tercer trimestre del embarazo reduce la frecuencia de cesáreas en las mujeres que tienen herpes genital recurrente porque disminuye la probabilidad de presentar un episodio en el momento del parto (68).

Las guías de tratamiento de infecciones de transmisión sexual de la CDC (34) recomiendan aciclovir oral en primoinfección; en casos muy graves está indicado en forma parenteral. En esta circunstancia también se recomienda un tratamiento supresor al final del embarazo con aciclovir 400 mg tres veces al día desde la semana 36, hasta el momento del parto (69). (Tabla 2).

**TABLA 2. DOSIS RECOMENDADAS DE ACICLOVIR PARA HERPES GENITAL EN EL EMBARAZO**

TIPO DE INFECCIÓN	TRATAMIENTO	DOSIS
PRIMOINFECCIÓN	Aciclovir oral	400 mg 3 veces al día durante 7 a 10 días
PRIMOINFECCIÓN	Aciclovir endovenoso	5 mg/kg 3 veces al día durante 2 a 10 días
RECURRENCIA	Aciclovir oral	200 mg 5 veces al día por 5 días
TRATAMIENTO SUPRESOR	Aciclovir oral	400 mg 3 veces al día desde semana 36 hasta el momento del parto

El medicamento más utilizado en la terapia supresora durante el embarazo es el aciclovir. Sin embargo, se han realizado estudios con valaciclovir a partir de la semana 36 de gestación, con buenos resultados en la reducción de recurrencias al momento del parto (70) herpes simplex virus (HSV Con la administración de este fármaco, la tasa de cesáreas disminuye como producto de la reducción significativa de la excreción de VHS y el número de recurrencias (70, 71).

En mujeres gestantes que presentan recurrencias durante el embarazo, la terapia antiviral no está recomendada antes de la semana 36 (72). Si la paciente cursa con manifestaciones graves de la infección o se encuentra muy sintomática, la terapia puede ser considerada, pero cada caso debe ser individualizado (73). Aunque el contagio también es posible si se produce una excreción asintomática durante el nacimiento, no hay evidencia que apoye el empleo de antivirales en mujeres con serologías positivas para el VHS sin historia de herpes genital (34).

La cesárea se encuentra indicada en aquellas pacientes que presenten recurrencia de lesiones herpéticas activas al momento del parto o que estén cursando con una primoinfección (73). Aunque la cesárea no elimina completamente el riesgo de transmisión vertical del VHS, sí es una medida de prevención para evitar la infección neonatal en este tipo de casos (74).

La tamización serológica de maternas reduce el número de casos de infección neonatal por VHS y tiene un impacto importante en la reducción de la tasa de cesáreas realizadas por esta indicación (75). Sin embargo, el

número necesario para tamizar es alto (75) y, por tanto, no ha resultado costo-efectiva (75, 76).

La monitorización fetal invasiva aumenta 3,5 veces la posibilidad de herpes neonatal (77). Otros procedimientos invasivos como la amniotomía - donde el cuero cabelludo queda expuesto en el canal del parto - y el uso de fórceps o extractores tipo *vacuum*, también deben ser utilizados en situaciones con estricta indicación obstétrica (78).

Las gestantes susceptibles de adquirir herpes genital deben recibir consejería que incluya educación sobre la infección y los mecanismos para prevenirla. La abstinencia sexual y la utilización de métodos de barrera durante las relaciones sexuales son algunas de las recomendaciones para este grupo de pacientes (62).

### Recomendaciones posparto

El manejo de las mujeres con diagnóstico de herpes genital no termina durante el parto. El personal de salud que realiza la adaptación neonatal debe estar informado sobre el posible riesgo de herpes neonatal para la observación detallada del recién nacido (78). La educación a los padres incluye información sobre los primeros signos de la infección, para la consulta temprana en caso

de sospecha, y el lavado de manos antes de entrar en contacto con el recién nacido. Las personas cercanas que sufran un episodio de herpes labial también deben evitar el contacto de sus labios con el neonato. La lactancia materna está contraindicada si la mujer tiene lesiones activas en el seno (62).

### CONCLUSIÓN

El herpes genital constituye una enfermedad con alta prevalencia a nivel mundial. Se están desarrollando mecanismos efectivos para su prevención y tratamiento que puedan brindarles mejores resultados en el alivio de síntomas y disminución de recurrencias. No obstante, después de realizar una búsqueda juiciosa de los diferentes esquemas terapéuticos vigentes para el tratamiento de esta enfermedad, no es posible concluir cuál de todos es mejor, teniendo en cuenta que no se encontraron evidencias que definan el manejo terapéutico más eficaz para cada situación. Se deben realizar más estudios orientados a determinar las diferencias en la eficacia entre medicamentos y esquemas de tratamiento que aporten evidencias fuertes que permitan identificar cuáles son los de elección.

### REFERENCIAS

1. Carter J, Saunders VA. Herpesviruses (and other dsDNA viruses). In: *Virology: Principles and Applications*. Wiley; 2007:122-135.
2. Brughna R, Keersmaekers K, Renton a, Meheus a. Genital herpes infection: a review. *Int J Epidemiol*. 1997;26(4):698-709. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9279600>.
3. Workowski KA, Berman SM. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2006;55:1-94.
4. Mindel A. Genital herpes--how much of a public-health problem? *Lancet*. 1998;351 Suppl :16-8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9652715>.
5. Melville J, Sniffen S, Crosby R, et al. Psychosocial impact of serological diagnosis of herpes simplex virus type 2: a qualitative assessment. *Sex Transm Infect*. 2003;79(4):280-5. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1744709&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
6. Brookes JL, Haywood S, Green J. Adjustment to the psychological and social sequelae of recurrent genital herpes simplex infection. *Genitourin Med*. 1993;69(5):384-7. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1195124&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
7. Chesson HW, Blandford JM, Gift TL, Tao G, Irwin KL. The estimated direct medical cost of sexually transmitted diseases among American youth, 2000. *Perspect Sex Reprod Health*. 2000;36(1):11-9. doi:10.1363/psrh.36.11.04.
8. Corey L, Wald A, Celum CL, Quinn TC. The effects of herpes simplex virus-2 on HIV-1 acquisition and transmission: a review of two overlapping epidemics. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;35(5):435-45. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15021308>.

9. Azwa A, Barton SE. Aspects of herpes simplex virus: a clinical review. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2009;35(4):237-42. doi:10.1783/147118909789587376.
10. Drake S, Taylor S, Brown D, Pillay D. Improving the care of patients with genital herpes. *BMJ*. 1998;321:619-623.
11. Carney O, Ross E, Ikkos G, Mindel a. The effect of suppressive oral acyclovir on the psychological morbidity associated with recurrent genital herpes. *Genitourin Med*. 1993;69(6):457-9. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1195151&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
12. Whitley RJ, Kimberlin DW, Roizman B. Herpes Simplex Viruses. *Clin Infect Dis*. 1998;26:541-555.
13. Nunes Miranda CA, Galvão Lima E, Soares de Lima DB, et al. Genital infection with herpes simplex virus types 1 and 2 in women from natal, Brazil. *ISRN Obstet Gynecol*. 2014;2014:323657. doi:10.1155/2014/323657.
14. Looker K. An estimate of the global prevalence and incidence of herpes simplex virus type 2 infection. *Bull World Health Organ*. 2008;86(10):805-812. doi:10.2471/BLT.07.046128.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Incidence, Prevalence, and Cost of Sexually Transmitted Infections in the United States. *CDC Fact Sheet*. 2013:1-4. Available at: <http://www.cdc.gov/std/stats/sti-estimates-fact-sheet-feb-2013.pdf>. Accessed June 16, 2014.
16. Xu F, Sternberg MR, Gottlieb S, et al. Seroprevalence of herpes simplex virus type 2 among persons aged 14-49 years--United States, 2005-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59(15):456-9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20414188>.
17. Clemens SAC, Farhat CK. Seroprevalence of herpes simplex 1-2 antibodies in Brazil. *Rev Saude Publica*. 2010;44(4):726-34. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20676563>.
18. Barnabas R V, Celum C. Infectious Co-factors in HIV-1 transmission Herpes Simplex Virus type-2 and HIV-1: New Insights and interventions. *Curr HIV Res*. 2013;10(3):228-237.
19. Ministerio de Salud y Protección Social. *Situación de las infecciones de transmisión sexual diferentes al VIH. Colombia 2009-2011*; 2011.
20. Koutsky LA, Ashley RL, Holmes KK, et al. Frequency Unrecognized Type 2 Herpes Simplex Virus Infection Among Women. *Sex Transm Dis*. 1990;17(2):90-94.
21. Schiffer JT, Corey L. Rapid host immune response and viral dynamics in herpes virus-2 infection. *Nat Med*. 2013;19(3):280-290. doi:10.1038/nm.3103.Rapid.
22. Wald A, Zeh J, Selke S, Ashley RL, Corey L. Virologic characteristics of subclinical and symptomatic genital herpes infections. *N Engl J Med*. 1995;333:770-775.
23. Wald A, Zeh J, Selke S, et al. Reactivation of Genital Herpes Simplex Virus Type 2 Infection In Asymptomatic Seropositive Persons. *N Engl J Med*. 2000;342:844-50.
24. Schacker T, Ryncarz a J, Goddard J, Diem K, Shaughnessy M, Corey L. Frequent recovery of HIV-1 from genital herpes simplex virus lesions in HIV-1-infected men. *JAMA*. 1998;280(1):61-6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9660365>.
25. Beauman JG. Genital herpes: a review. *Am Fam Physician*. 2005;72(8):1527-34. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22498948>.
26. Stewart J a, Reef SE, Pellett PE, Corey L, Whitley RJ. Herpesvirus infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 1995;21 Suppl 1:S114-20. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8547499>.
27. Efstathiou S, Preston CM. Towards an understanding of the molecular basis of herpes simplex virus latency. *Virus Res*. 2005;111(2):108-19. doi:10.1016/j.virusres.2005.04.017.
28. Farley N, Bernstein DI, Bravo FJ, Earwood J, Sawtell N, Cardin RD. Recurrent vaginal shedding of herpes simplex type 2 virus in the mouse and effects of antiviral therapy. *Antiviral Res*. 2010;86(2):188-195. doi:10.1016/j.antiviral.2010.02.317.Recurrent.
29. Corey L. First-episode, recurrent, and asymptomatic herpes simplex infections. *J Am Acad Dermatol*. 1988;18(1 Pt 2):169-72.
30. Kinghorn GR. Epidemiology of genital herpes. *J Int Med Res*. 1994;22 Suppl 1:14A-23A.
31. Chentoufi AA, Dervillez X, Rubbo P, et al. Current trends in negative immuno-synergy between two sexually transmitted infectious viruses: HIV-1 and HSV-1/2. *Curr Trend Immunol*. 2012;13:51-68.
32. Benedetti JK, Corey L, Ashley RL. Recurrence Rates in Genital Herpes after symptomatic First-Episode Infection. *Ann Intern Med*. 1994;121:847-854.
33. Corey L. The current trend in genital herpes. Progress in prevention. *Sex Transm Dis*. 1994;21(2 Suppl):S38-44.

34. Workowski KA, Berman S. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59(RR-12).
35. Abudalu M, Tyring S, Koltun W, Bodsworth N, Hamed K. Single-day, patient-initiated famciclovir therapy versus 3-day valacyclovir regimen for recurrent genital herpes: a randomized, double-blind, comparative trial. *Clin Infect Dis*. 2008;47(5):651-8. doi:10.1086/590561.
36. Mostow SR, Mayfield JL, Marr JJ, Drucker JL. Suppression of recurrent genital herpes by single daily dosages of acyclovir. *Am J Med*. 1988;85(2A):30-3.
37. Sacks SL. Patient-Initiated, Twice-Daily Oral Famciclovir for Early Recurrent Genital Herpes. *JAMA*. 1996;276(1):44. doi:10.1001/jama.1996.03540010046029.
38. Wald A, Ashley-Morrow R. Serological testing for herpes simplex virus (HSV)-1 and HSV-2 infection. *Clin Infect Dis*. 2002;35(Suppl 2):S173-82. doi:10.1086/342104.
39. Sen P, Barton SE. Genital herpes and its management. *BMJ*. 2007;334(7602):1048-52. doi:10.1136/bmj.39189.504306.55.
40. Modi S, Van L, Gewirtzman A, et al. Single-day treatment for orolabial and genital herpes: a brief review of pathogenesis and pharmacology. *Ther Clin Risk Manag*. 2008;4(2):409-17. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2504076&tool=pmcentre&rendertype=abstract>.
41. Mindel A, Adler MW, Sutherland S, Fiddian AP. Intravenous Acyclovir Treatment for Primary Genital Herpes. *Lancet*. 1982;1(8274):697-700.
42. Lebrun-Vignes B, Bouzamondo A, Dupuy A, Guillaume J-C, Lechat P, Chosidow O. A meta-analysis to assess the efficacy of oral antiviral treatment to prevent genital herpes outbreaks. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57(2):238-46. doi:10.1016/j.jaad.2007.02.008.
43. Simpson D, Lyseng-Williamson KA. Famciclovir. A Review of its Use in Herpes Zoster and Genital and Orolabial Herpes. *Drugs*. 2006;66(18):2397-2416.
44. MacDougall C, Guglielmo BJ. Pharmacokinetics of valaciclovir. *J Antimicrob Chemother*. 2004;53(6):899-901. doi:10.1093/jac/dkh244.
45. De Clercq E. Antiviral drugs: current state of the art. *J Clin Virol*. 2001;22(1):73-89. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11418355>.
46. International Agency for Research on Cancer. Acyclovir. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks to Humans*. 2000;76:47-71. Available at: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol76/mono76-6.pdf>.
47. Chono K, Katsumata K, Kontani T, et al. ASP2151, a novel helicase-primase inhibitor, possesses antiviral activity against varicella-zoster virus and herpes simplex virus types 1 and 2. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(8):1733-41. doi:10.1093/jac/dkq198.
48. Tyring S, Wald A, Zadekis N, Dhadda S, Takenouchi K, Rorig R. ASP2151 for the treatment of genital herpes: a randomized, double-blind, placebo- and valacyclovir-controlled, dose-finding study. *J Infect Dis*. 2012;205(7):1100-10. doi:10.1093/infdis/jis019.
49. Martín JM, Villalón G, Jordá E. Update on the Treatment of Genital Herpes. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Ed)*. 2009;100(1):22-32. doi:10.1016/S1578-2190(09)70006-X.
50. Phase III Study of ASP2151 in Herpes Simplex Patients. Available at: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01959295>.
51. Chono K, Katsumata K, Suzuki H, Shiraki K. Synergistic activity of amenamevir (ASP2151) with nucleoside analogs against herpes simplex virus types 1 and 2 and varicella-zoster virus. *Antiviral Res*. 2013;97(2):154-160. doi:10.1016/j.antiviral.2012.12.006.
52. Corey L, Wald A, Patel R, et al. Once-Daily Valacyclovir to Reduce the Risk of Transmission of Genital Herpes. *N Engl J Med*. 2004;350(1):11-20.
53. Bavaro JB, Drolette L, Koelle DM, et al. One-day regimen of valacyclovir for treatment of recurrent genital herpes simplex virus 2 infection. *Sex Transm Dis*. 2008;35(4):383-6. doi:10.1097/OLQ.0b013e31815e4190.
54. Wald A, Carrell D, Remington M, Kexel E, Zeh J, Corey L. Two-day regimen of acyclovir for treatment of recurrent genital herpes simplex virus type 2 infection. *Clin Infect Dis*. 2002;34(7):944-8. doi:10.1086/339325.
55. Aoki FY, Tyring S, Diaz-mitoma F, Gross G, Gao J, Hamed K. Single-Day, Patient-Initiated Famciclovir Therapy for Recurrent Genital Herpes : A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2006;42:8-13.
56. Chentoufi AA, Kritzer E, Yu DM, Nesburn AB, Benmohamed L. Towards a rational design of an asymptomatic clinical herpes vaccine: the old, the new, and the unknown. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:1-16. doi:10.1155/2012/187585.
57. Johnston C, Koelle DM, Wald A. HSV-2: in pursuit of a vaccine. *J Clin Invest*. 2011;121(12):4600-4609. doi:10.1172/JCI57148.The.
58. Corey L, Wald A. Maternal and Neonatal HSV Infections. *N Engl J Med*. 2009;361(14):1376-1385. doi:10.1056/NEJMra0807633.Maternal.
59. Straface G, Selmin A, Zanardo V, De Santis M, Ercoli A, Scambia G. Herpes simplex virus infection in pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2012;2012:385697. doi:10.1155/2012/385697.
60. Brown ZA, Selke S, Zeh J, et al. The Acquisition of Herpes Simplex Virus. *N Engl J Med*. 1997;337(8):509-515.

61. Sauerbrei A, Wutzler P. Herpes simplex and varicella-zoster virus infections during pregnancy: current concepts of prevention, diagnosis and therapy. Part 1: herpes simplex virus infections. *Med Microbiol Immunol*. 2007;196(2):89–94. doi:10.1007/s00430-006-0031-0.
62. Brown ZA, Gardella C, Wald A, Morrow RA, Corey L. Genital herpes complicating pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2005;106(4):845–56. doi:10.1097/01.AOG.0000180779.35572.3a.
63. Kimberlin DW, Baley J. Guidance on management of asymptomatic neonates born to women with active genital herpes lesions. *Pediatrics*. 2013;131(2):e635–46. doi:10.1542/peds.2012-3216.
64. Westhoff GL, Little SE, Caughey AB. Herpes simplex virus and pregnancy: a review of the management of antenatal and peripartum herpes infections. *Obstet Gynecol Surv*. 2011;66(10):629–38. doi:10.1097/OGX.0b013e31823983ec.
65. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. *Reviewer Guidance: Evaluating the Risks of Drug Exposure in Human Pregnancies*; 2005:1–31.
66. Pasternak, B. Hviid A. Use of Acyclovir, Valacyclovir, and Famciclovir in the First Trimester of Pregnancy and the Risk of Birth Defects. *JAMA*. 2010;304(8):859–66.
67. Aga IE, Hollier LM. Managing genital herpes infections in pregnancy. *Womens Health (Lond Engl)*. 2009;5(2):165–72; quiz 73–4. doi:10.2217/17455057.5.2.165.
68. Sheffield J. Acyclovir prophylaxis to prevent herpes simplex virus recurrence at delivery: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2003;102(6):1396–1403. doi:10.1016/j.obstetgynecol.2003.08.015.
69. Watts DH, Brown Z a., Money D, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of acyclovir in late pregnancy for the reduction of herpes simplex virus shedding and cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(3):836–843. doi:10.1067/mob.2003.185.
70. Andrews WW, Kimberlin DF, Whitley R, Cliver S, Ramsey PS, Deeter R. Valacyclovir therapy to reduce recurrent genital herpes in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(3):774–81. doi:10.1016/j.ajog.2005.11.051.
71. Sheffield JS, Hill JB, Hollier LM, et al. Valacyclovir Prophylaxis to Prevent Recurrent Herpes at Delivery. *Obstet Gynecol*. 2006;108(1):141–147.
72. Hollier LM, Wendel GD. Third trimester antiviral prophylaxis for preventing maternal genital herpes simplex virus ( HSV ) recurrences and neonatal infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1).
73. Money D, Steben M. Guidelines for the management of herpes simplex virus in pregnancy. *Int J Gynecol Obstet*. 2008;30(6):514–519. doi:10.1016/j.ijgo.2008.10.028.
74. Kimberlin DW, Baley J. Guidance on management of asymptomatic neonates born to women with active genital herpes lesions. *Pediatrics*. 2013;131(2):e635–46. doi:10.1542/peds.2012-3216.
75. Cleary KL, Paré E, Stamilio D, Macones G a. Type-specific screening for asymptomatic herpes infection in pregnancy: a decision analysis. *BJOG*. 2005;112(6):731–6. doi:10.1111/j.1471-0528.2005.00540.x.
76. Tita ATN, Grobman WA, Rouse DJ. Antenatal Herpes Serologic Screening: An Appraisal of the Evidence. *Obstet Gynecol*. 2006;108(5):1247–1253.
77. Brown Z a. Effect of Serologic Status and Cesarean Delivery on Transmission Rates of Herpes Simplex Virus From Mother to Infant. *Jama*. 2003;289(2):203. doi:10.1001/jama.289.2.203.
78. Jones C a. Vertical transmission of genital herpes: prevention and treatment options. *Drugs*. 2009;69(4):421–34. doi:10.2165/00003495-200969040-00003.