



Seminario clínico: Herpes simple genital

Pg. Jhaliany Herrera

Res. Agustín Inchausti

Docentes: Lucía Araujo, Mariana Guirado, Victoria Frantchez

Cátedra de Enfermedades infecciosas

Facultad de Medicina, UdelaR

Mapa de ruta

- Pretest.
- Casos clínicos.
- Definición.
- Epidemiología.
- Características biológicas virales.
- Patogenia.
- Tipos de infección
- Manifestaciones clínicas.
- Infección por VHS-2 en VIH y embarazo
- Diagnóstico.
- Tratamiento y profilaxis.
- Prevención
- Aprendizajes.

Pretest

¿Cuáles son los agentes etiológicos más frecuente del herpes genital?

¿Cómo es su modelo patogénico? ¿Existe alguna manera de datar el momento de la infección?

Mencione 3 pruebas para el diagnóstico etiológico de herpes genital. ¿Cuál posee mayor rendimiento diagnóstico?

¿Cómo definiría un episodio recurrente? ¿Existe alguna medida de tratamiento para dichos casos?

Caso clínico

- SF, 42 años. Procedente de Montevideo. Auxiliar de servicio.
- AP: Depresión en tratamiento con sertralina, consumo de THC diario, alérgica a ketoprofeno.
- AGO: 3G, 1PV, 1PC, 1AE.
- EA: Consulta por lesiones vulvares, indoloras de 3 semanas de evolución y adenomegalias inguinales grandes y dolorosas. Sin otras adenomegalias. Sin registros febriles

Caso clínico



Foto: lesión ulcerada en labio mayor de vulva.

Evolución

- Ingresa a sala con planteo de linfogranuloma venéreo y herpes genital, se inicia tratamiento con doxiciclina y aciclovir (100 mg c/5 h). Se solicitan serologías para ITS y *Chlamydia trachomatis*, se toma muestra de lesión para biología molecular en búsqueda de *C. trachomatis* y VHS-1 y 2.

Evolución

- Mejoría clínica al siguiente control con tratamiento para herpes y para linfogranuloma venéreo.
- De la paraclínica se destaca: VDRL 32 U.
 - PCR para VHS-2 positivo.
 - PCR *Chlamydia trachomatis* negativo.
- PD: Herpes genital y sífilis confirmados. PCR *Chlamydia* no reactiva.
- Serología VIH: no reactiva
- Conducta:
 - Se define completar 10 días de tratamiento para herpes genital, con opción de retratamiento en caso de nuevas lesiones.
 - Finalizar tratamiento para linfogranuloma venéreo a pesar de PCR negativa, dada la presentación clínica. Completar 3 dosis de penicilina benzatínica.

Caso clínico

- SF, 47 años. Sin AP. No alergias.
- AGO: Menarca a los 13 años, 1GP 1PV. Utiliza DIU como MAC. PAP vigente, niega otras ITS.
- AS: Múltiples parejas sexuales, uso irregular de preservativo.
- EA: Consulta por lesiones múltiples, vesiculares, dolorosas, pruriginosas en región genital con adenomegalia inguinal, sin flujo de características patológicas.
- Serología para ITS: VIH, VDRL, VHB negativos.

Evolución

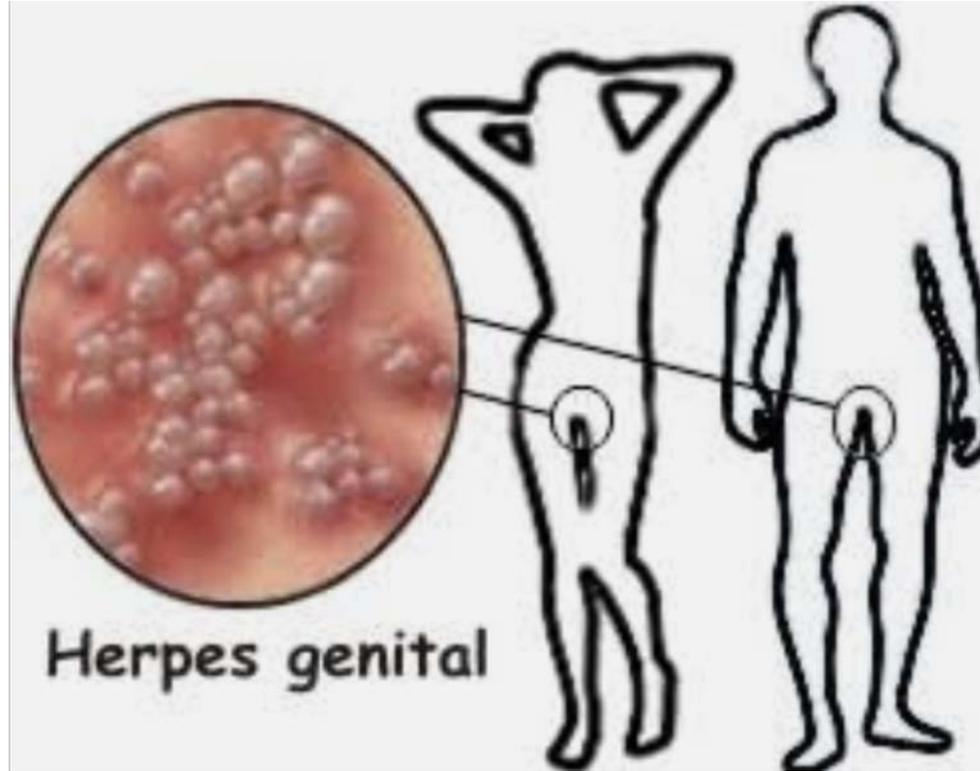
Se realiza diagnóstico clínico de herpes genital y se indica tratamiento antiviral con valaciclovir 1 g VO c/8 h que cumple con remisión clínica de las lesiones.

Evolución

- Paciente concurre a control en policlínica, refiere episodios mensuales, tomando los antivirales únicamente durante las reactivaciones virales.
- Se indica un ciclo de tratamiento por una semana y luego tratamiento supresivo con una dosis diaria de valaciclovir o aciclovir.

Evolución

- Control a los 6 meses, bajo tratamiento supresivo con aciclovir. Asintomática, sin síntomas de reactivaciones virales desde la última consulta.



Definición

- El herpes genital es una infección persistente latente que no tiene tratamiento curativo.
- Está causada a partir de la infección por virus herpes simple tipo 1 y tipo 2 (VHS-1 y 2).
- El VHS-2 es la causa más frecuente, siendo un factor de riesgo para otras ITS como el VIH.

Epidemiología

- Se calcula que la prevalencia mundial de VHS-2 es del 11,3% (417 millones de personas) entre las personas de 15 a 49 años.
- 19,2 millones de nuevas infecciones en 2012.
- La seroprevalencia en cada región es variable y puede estar subestimada.

Epidemiología

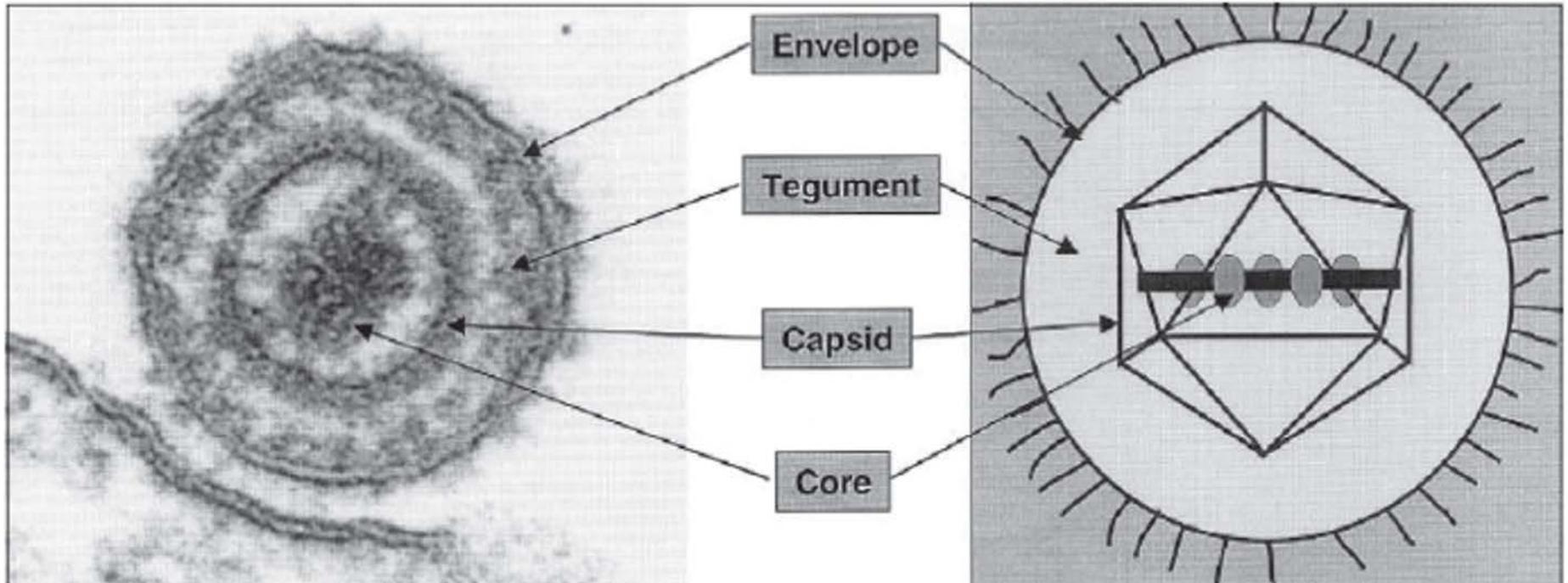
Local:

- La prevalencia en las poblaciones estudiadas es similar a los datos mundiales, siendo el 70% para el VHS-1 y 25% para el VHS-2.
- La mayoría de los portadores de VHS-1 y VHS-2 no tienen síntomas.

Biología viral

- Los VHS-1 y 2 pertenecen a la familia *Herpesviridae*, subfamilia *Alphaherpesvirinae*.
- Virus envueltos, con cápside icosaédrica, con ADN de doble cadena.
- La transmisión se da por vía sexual, contacto con las superficies genitales, la piel, las vesículas o exudados de pacientes infectados/as.

Biología viral



Patogenia - Primoinfección y latencia celular

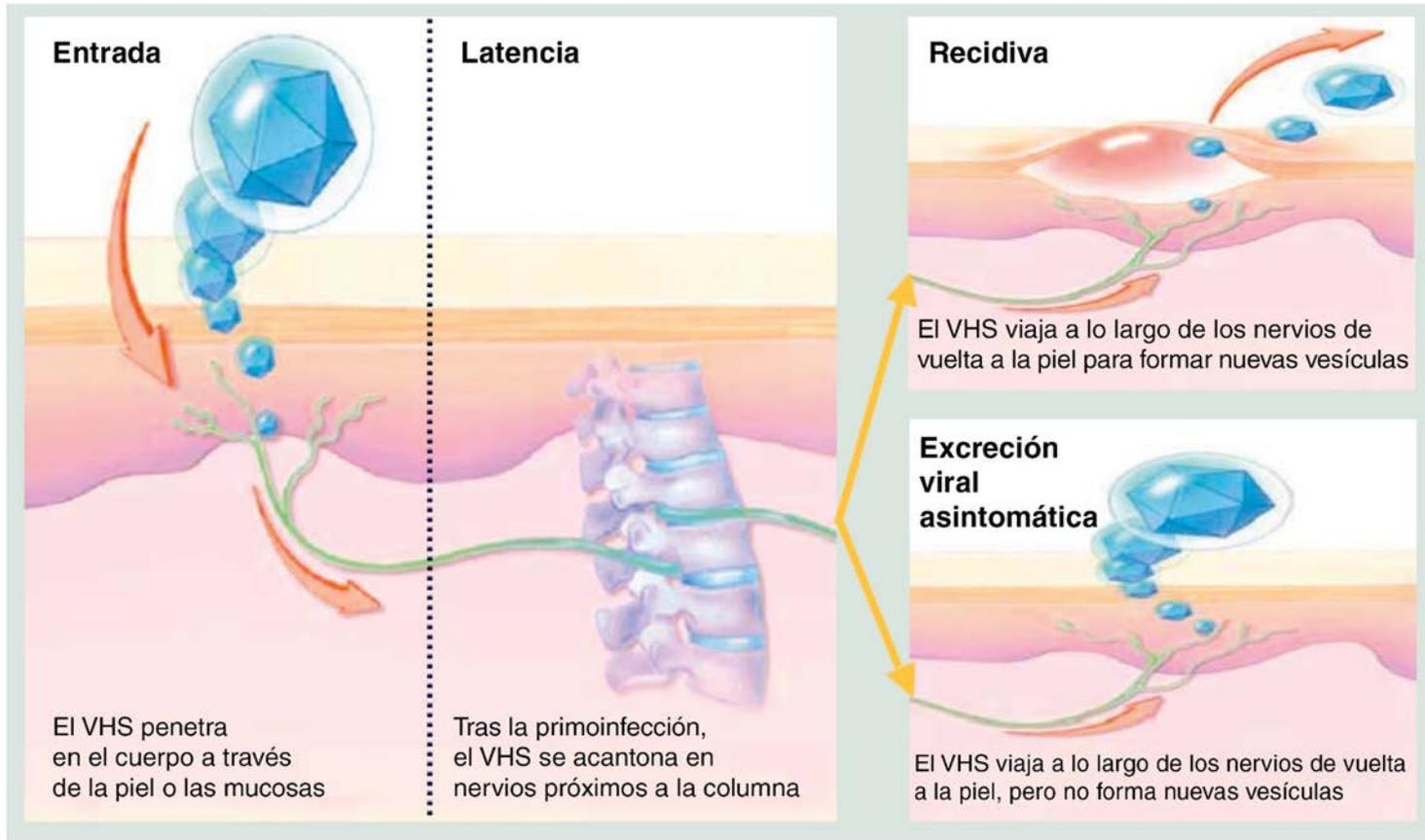
- Ingreso a través de mucosa o piel lesionada, replicación inicial en epidermis y dermis.
- Infección de las terminaciones nerviosas de los nervios sensitivos o del sistema nervioso autónomo.
- Transporte intra-axonal hasta el cuerpo celular.
- Ingreso a neuronas del ganglio trigémino (VHS-1) y de los ganglios de las raíces del nervio sacro (S2-S5) (VHS-2).

Patogenia - Reactivación viral

- Ocurre en diferentes contextos como inmunodepresión, enfermedades febriles, estrés físico o emocional, entre otros.
- Los viriones comienzan a replicarse y se transportan de manera retrógrada axonal hasta las terminales nerviosas, donde afectan las zonas de piel inervadas.

Joshua T. Schiffer y Lawrence Corey. Cap. 135: Virus del herpes simple. Mandell, Douglas, Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica, 135, 1828-184.

Patogenia



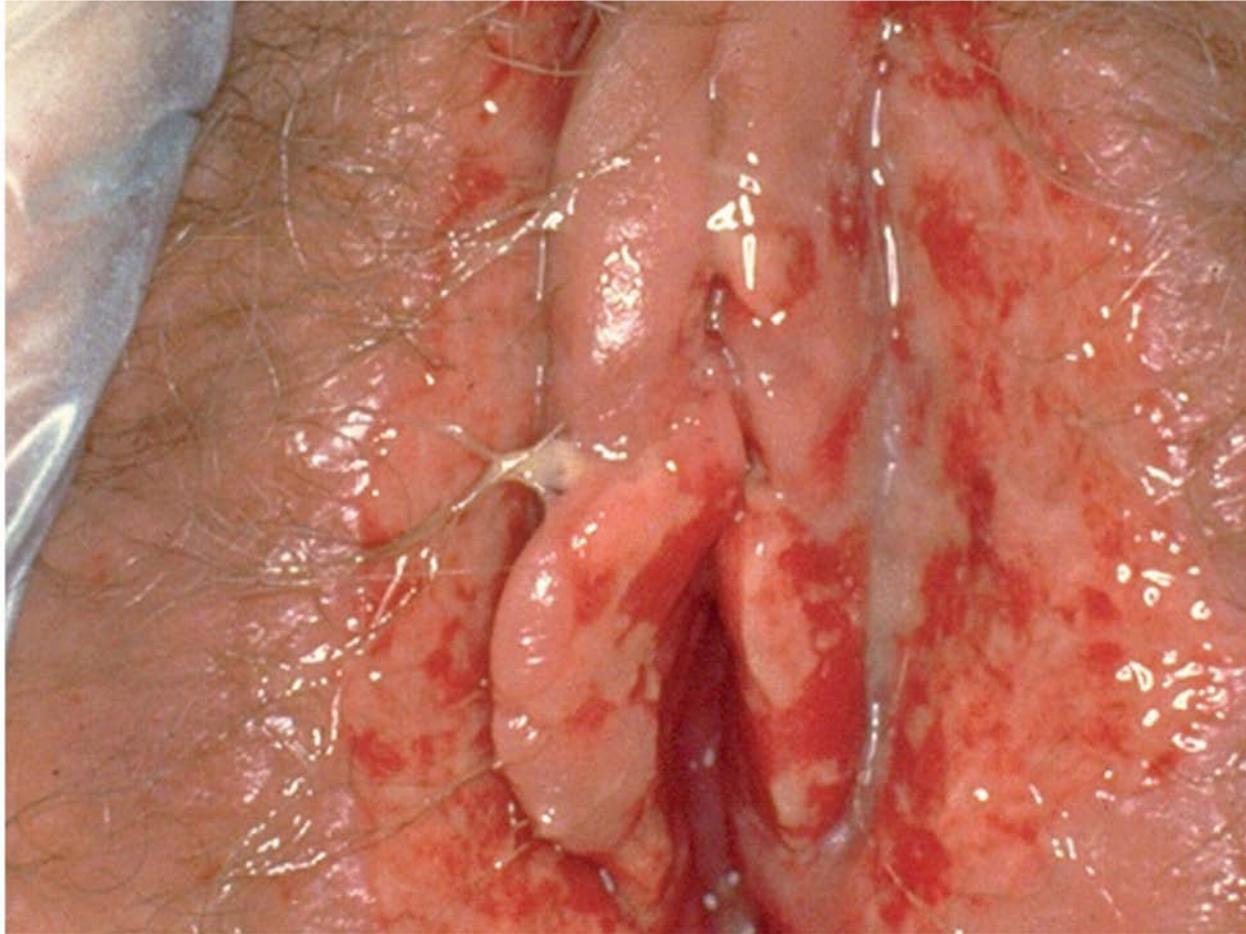
Tipos de infección

- **Primer episodio primario:** Primera infección por VHS en un paciente previamente seronegativo.
- **Infeción no primaria:** Primer episodio en un paciente previamente infectado con otra cepa de VHS (ej. infección por VHS-2 en un paciente previamente infectado con VHS-1). A menudo se comporta como una infección primaria por el VHS.
- **Infeción recurrente:** Se refiere a la reactivación del VHS genital en el que el tipo de VHS recuperado en la lesión es del mismo tipo que los anticuerpos en el suero.

*Cada uno de estos tipos puede ser sintomático o asintomático (también llamado subclínico).

Manifestaciones clínicas - Primoinfección

- Lesiones de tipo vesicular, pústulas, úlceras o costras (en piel) o reepitelización (en mucosa).
- Dolor, prurito, disuria, secreción vaginal y adenomegalias locales dolorosas.
- Fiebre, mialgias, cefalea, malestar general.
- El tiempo medio desde la aparición de las lesiones hasta la curación es de 16,5 días (hombre) y 19,5 días (mujer).



Primoinfección por VHS-2 en la vulva.

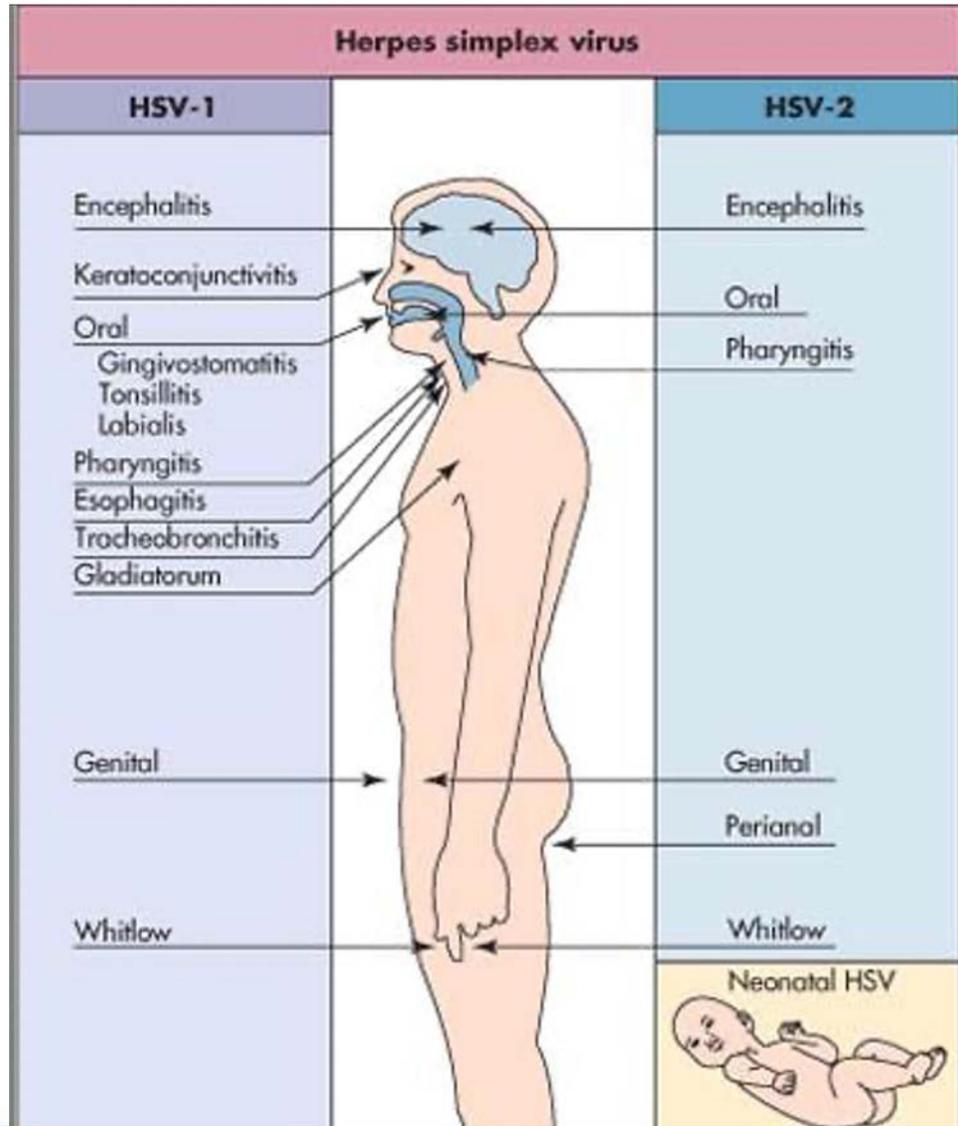


Infección por VHS-2 en pene

Manifestaciones clínicas - Reactivación viral

- Los síntomas locales como el dolor y el prurito, así como la duración son menores en comparación con la primoinfección.
- La reactivación se asocia a síntomas prodrómicos (parestesias, dolor lancinante).
- El 90% de las personas tienen reactivaciones virales luego del primer episodio (mediana 4-5 episodios anuales), si bien existe gran heterogeneidad.

Otros síndromes clínicos



Infección genital por VHS-2 en personas con VIH

- La infección por VHS-2 aumenta la adquisición sexual del VIH-1.
- La recurrencia genital del VHS-2 con VIH es más frecuente con episodios de mayor duración.
- 3 mecanismos de adquisición:
 - Úlceras genitales sintomáticas VHS-2 con frecuencia causan inflamación local y alteración de la mucosa en el tracto genital, lo que puede facilitar la entrada del VIH-1 durante la exposición a fluidos genitales infectados por el VIH.
 - Las úlceras genitales VHS-2 aumentan selectivamente el reclutamiento local de células positivas a CD4+, que pueden servir como objetivos para la fijación del VIH-1 en el tejido de la mucosa.
 - Se ha aislado el virus competente de la replicación en lesiones del VHS.

Joshua T. Schiffer y Lawrence Corey. Cap. 135: Virus del herpes simple. Mandell, Douglas, Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica, 135, 1828-184.

Infección genital por VHS-2 en personas con VIH

- Manifestaciones clínicas:
 - Enfermedad ulcerosa: úlceras indoloras hasta lesiones genitales superficiales y erosivas típicas aprox. 2-7mm, +/- dolor, hormigueo y prurito.
 - Masas hipertróficas, pseudotumores, lesiones nodulares o similares a la placa, que pueden confundirse con neoplasias malignas. Las lesiones hipertróficas se observan en pacientes con $CD4^+ < 50$ células/mm³.



Infección genital por VHS-2 en el embarazo

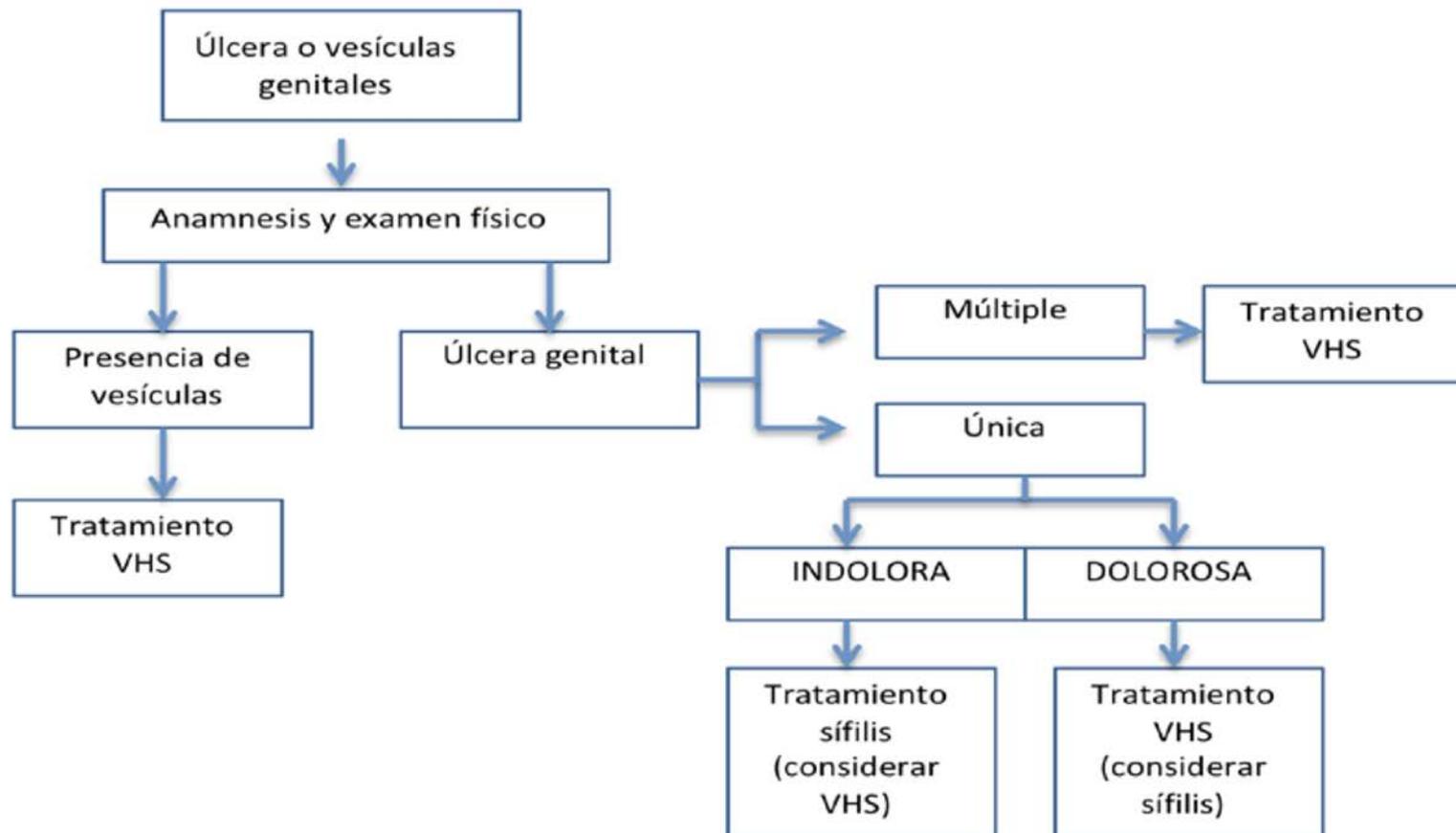
- Prevalencia en EEUU es VHS-1: 53%; VHS-2: 9%; y ambos 15%.
- 55% mujeres afroamericanas no latinas embarazadas con serología (+) VHS-2.
- Mayor riesgo de transmisión perinatal del VHS es el 3 trimestre del embarazo.
- Aumenta la frecuencia de las recidivas durante el embarazo.
- Mujeres sero (+) VHS-2 embarazadas presentan resultados neonatales sin cambios con respecto a sero (-) , como peso al nacer y prematuridad.
- La primoinfección durante el embarazo se asocia con malos resultados obstétricos con afectación fetal (prematuridad o restricción del crecimiento fetal).

Diagnóstico

- Clínico: Lesiones cutáneas o mucosas compatibles
- Pruebas virológicas:
 - PCR: La detección del ADN del VHS es el método diagnóstico de elección (mayor sensibilidad y especificidad).
 - Cultivo viral: Mayor rendimiento al inicio de las lesiones vesiculares.
- La tinción de raspados de la base de las lesiones con Wright, Giemsa (preparación de Tzanck) o Papanicolaou; demuestra la presencia de células gigantes o inclusiones intranucleares.
- Pruebas serológicas: utilizando glicoproteínas de superficie (gG2 y gG1 para VHS-2 y VHS-1), permite determinar el riesgo de adquisición o tiene evidencia de infección previa con cualquiera de los subtipos.

Joshua T. Schiffer y Lawrence Corey. Cap. 135: Virus del herpes simple. Mandell, Douglas, Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica, 135, 1828-184.

Algoritmo de úlceras o vesículas



Estudio de sífilis, VIH (evaluar situación de VHB)

Tratamiento

Table 1
Preferred genital herpes treatment and suppressive regimens

	General Population	HIV	Pregnant
Primary initial infection			
Acyclovir	400 mg orally 3 times/d for 7–10 d	400 mg orally 3 times/d for 7–10 d	400 mg orally 3 times/d for 7–10 d
Famciclovir	250 mg orally 3 times/d for 7–10 d	250 mg orally 3 times/d for 7–10 d	
Valacyclovir	1 gm orally 2 times/d for 7–10 d	1 gm orally 2 times/d for 7–10 d	1 gm orally 2 times/d for 7–10 d
Episodic/recurrent infection^a			
Acyclovir	800 mg orally 2 times/d for 5 d OR 800 mg orally 3 times/d for 2 d	400 mg orally 3 times/d for 5–10 d	400 mg orally 3 times/d for 5 d OR 800 mg orally 2 times/d for 5 d
Famciclovir	1 gm orally 2 times/d for 1 d OR 500 mg once, followed by 250 mg 2 times/d for 2 d OR 125 mg 2 times/d for 5 d	500 mg orally 2 times/d for 5–10 d	
Valacyclovir	500 mg orally 2 times/d for 3 d OR 1 gm orally once daily for 5 d	1 gm orally 2 times/d for 5–10 d	500 mg orally 2 times/d for 3 d OR 1 gm orally daily for 5 d
Suppression			
	General Population	HIV	Pregnant at 36 wk Gestation
Acyclovir	400 mg orally 2 times/d	400–800 mg orally 2–3 times/d	400 mg orally 3 times/d
Famciclovir	250 mg orally 2 times/d	500 mg orally 2 times/d	N/A
Valacyclovir	500 mg orally once a day ^a OR 1 gm orally once a day ^b	500 mg orally 2 times/d	500 mg orally 2 times/d

N/A, no specific guidance for pregnant persons.

^a Doses have been studied for genital HSV-2. Similar doses can be used for genital HSV-1, although the risk of recurrences and transmission is lower than with genital HSV-2 infection.

^b For those with ≥ 9 recurrences/y.

Tratamiento

Infecciones por VHS resistente al aciclovir

Se debe administrar foscarnet 40 mg/kg i.v. cada 8 horas hasta que se curen las lesiones. El cidofovir 5 mg/kg i.v. una vez a la semana también podría ser eficaz

El imiquimod es una alternativa por vía tópica, al igual que el gel de cidofovir tópico al 1%, que no está disponible comercialmente y debe elaborarse en una farmacia. Estos preparados tópicos deberían aplicarse en las lesiones una vez al día durante 5 días consecutivos

Todas las cepas resistentes al aciclovir, son resistentes al valaciclovir; y la mayoría son resistentes a famciclovir.

El foscarnet y el cidofovir constituyen alternativas terapéuticas, pero no están disponibles en nuestro país.

Joshua T. Schiffer y Lawrence Corey. Cap. 135: Virus del herpes simple. Mandell, Douglas, Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica, 135, 1828-184.

Profilaxis

- Antivirales: aciclovir o valaciclovir, son muy eficaces para prevenir las reactivaciones del VHS.
- Profilaxis:
 - En pacientes que se realiza trasplante de células madre o de un órgano sólido presentan un riesgo elevado de reactivación del VHS.
 - En pacientes con recidivas graves o frecuentes.

Prevención

- El uso consistente y correcto del condón se asocia con una disminución del 30% del riesgo de adquisición de VHS-2, pero no elimina completamente la transmisión.
- La circuncisión puede reducir la adquisición en hombres cis que tienen relaciones sexuales exclusivamente con mujeres cis y reduce la transmisión del VHS-2.
- El tenofovir en los pacientes en PrEP podría disminuir la infección sintomática por VHS-2 en HSH y mujeres transgénero.

Aprendizajes

- La infección por VHS-1 y 2 está ampliamente diseminada a nivel mundial, cursa asintomática o sintomática, lo que incide en su seroprevalencia.
- VHS-1 y 2 generan una primoinfección que evoluciona a una infección persistente latente, puede tener reactivaciones virales.
- No es posible datar el momento de la infección.
- Hay tratamiento para formas episódicas o recurrentes del herpes genital, también supresión en el caso de recurrencias según el paciente (inmunocompetente, inmunodeprimidos, embarazo, etc).
- Se cuenta con medidas de prevención como: uso de preservativo disminuye el riesgo de transmisión (no lo erradica), por lo que es necesario implementar otras medidas.



Cátedra de Enfermedades Infecciosas, 2023.