

Terapias supresivas en el herpes simple

Suppressive therapies in *herpes simplex*

SERGIO EDUARDO GONZÁLEZ GONZÁLEZ

Servicio de dermatología, Hospital Universitario Dr. José E. González

RESUMEN

EL HERPES SIMPLE GENITAL, PRODUCIDO POR LOS VIRUS DEL HERPES SIMPLE 1 Y 2, ES UNA INFECCIÓN DE TRANSMISIÓN SEXUAL DE GRAN INCIDENCIA Y PREVALENCIA MUNDIAL. LAS TERAPIAS SUPRESIVAS HAN DEMOSTRADO SU VALOR TANTO EN LA DISMINUCIÓN DE LAS RECURRENCIAS CLÍNICAS COMO EN LA DISMINUCIÓN DE LA TRANSMISIÓN A PAREJA SANA (PA-REJAS DISCORDANTES). LAS INDICACIONES MÁS USADAS DE ESTA TERAPIA SON RECURRENCIAS FRECUENTES, SEVERAS O ESTRESANTES PARA EL PACIENTE, PRÓDROMOS GRAVES Y COMPLICADOS, REDUCCIÓN DEL RIESGO DE TRANSMISIÓN A PAREJA SANA, PROBLEMAS PSI-COLÓGICOS Y PSICOSOCIALES O PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS, ENTRE OTRAS.

EL ACICLOVIR SE HA UTILIZADO POR PERIODOS PROLONGADOS MAYORES DE 10 AÑOS Y EL VALACICLOVIR Y EL FAMCICLOVIR SON LAS OTRAS DOS DROGAS UTILIZADAS EN ESTA MODALIDAD TERAPÉUTICA. EL VALACICLOVIR, EN UN ESTUDIO RECIENTE, HA DEMOS-TRADO SER ÚTIL AL DISMINUIR LA TRANSMISIÓN DE LA INFECCIÓN A LA PAREJA SANA. UN TRATAMIENTO CURATIVO ES UNA META QUE AÚN SE VISLUMBRA LEJANA; NUEVOS ANTIVIRALES, VACUNAS Y TERAPIAS INMUNOLÓGICAS SON ALGUNAS DE LAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN.

PALABRAS CLAVE: *HERPES SIMPLE GENITAL, VIRUS DEL HERPES SIMPLE 1 Y 2, TRATAMIENTO HERPES, TERAPIA SUPRESIVA, ACICLOVIR, VALACICLOVIR, FAMCICLOVIR*

ABSTRACT

GENITAL HERPES (GH) IS CAUSED BY *HERPES SIMPLEX VIRUS 1 AND 2* (HSV-1, HSV-2). IT IS SEXUALLY TRANSMITTED WITH A HIGH WORLDWIDE INCIDENCE AND PREVALENCE. THE SUPPRESSIVE THERAPIES HAVE ACHIEVED A DECREASED IN CLINICAL RECU-RRENCES AS WELL AS A DECREASE IN THE TRANSMISSION TO HEALTHY COUPLE (DISCORDANT COUPLES). THE MOST COMMON INDICATIONS OF THERAPY ARE: SEVERE AND FREQUENT RECURRENCES THAT ARE STRESSFUL FOR THE PATIENT, SEVERE AND COM-PLICATED PRODROMES, DECREASED RISK OF TRANSMISSION TO HEALTHY COUPLE AS WELL AS DIMINISHED PSYCHOLOGICAL AND PSYCHOSOCIAL PROBLEMS, AND ALSO IMMUNOCOMPROMISED HOSTS. ACYCLOVIR HAS BEEN USED FOR LONG PERIODS OF TREAT-MENTS (MORE THAN 10 YEARS). VALACYCLOVIR AND FAMCYCLOVIR ARE THE TWO OTHER DRUGS USED FOR THIS TYPE OF THERAPY. IN A RECENT STUDY VALACYCLOVIR SHOWED TO BE USEFUL IN DECREASING THE TRANSMISSION OF THE INFECTION TO THE HEALTHY COUPLE. A CURATIVE TREATMENT IS YET THE UNREACHABLE GOAL AND IT IS SEEN STILL FAR AWAY, BUT NEW ANTIVI-RAL, VACCINES AND IMMUNOLOGICAL THERAPIES ARE UNDER INVESTIGATIVE TRIALS.

KEY WORDS: *HERPES SIMPLEX GENITAL, HERPES SIMPLEX VIRUS 1 AND 2, TREATMENT OF HERPES, SUPPRESSIVE THERAPY, ACYCLOVIR, VALACYCLOVIR, FAMCYCLOVIR*

Introducción

Una de las enfermedades de transmisión sexual con un mayor aumento de la prevalencia a nivel mundial es el her-pes simple genital (HSG); es clara su importancia en la adquisición y evolución de otras enfermedades como el SIDA,¹ así como su impacto socioeconómico y psicoló-gico en los pacientes.² La búsqueda de tratamientos eficaces que disminuyan tanto la aparición de brotes sintomáticos

como el potencial de transmisión ha sido un problema al que se han dedicado enormes recursos en los últimos años. La erradicación de la infección es una meta que aún se vislum-bra lejana.

CORRESPONDENCIA:

Dr. Guajardo 160, Col. Doctores, Monterrey, NL, CP 64710
E mail: sergioegonzalez@medscape.com

Enfermedad

Se ha documentado bien un aumento en la prevalencia del HSG en todo el mundo.³ El HSG es producido por los virus del herpes simple 1 y 2; el tipo 2 es más frecuente (60-80% vs. 20-40%)⁴ en las infecciones genitales, aunque en algunas estudios esta tendencia se ve alterada.^{5, 6}

La transmisión ocurre a través del contacto piel con piel o membranas mucosas durante periodos de diseminación de virus cuando hay lesiones presentes y cuando no hay lesiones evidentes.⁷ Las infecciones por los VHS tienen la característica de presentar recurrencias clínicas una vez que se lleva a cabo la infección primaria, instalándose la latencia viral en las neuronas sensoriales, en el ganglio radicular dorsal.⁸

Las recurrencias o reactivaciones de la infección son un problema por el potencial de infectividad de la persona que aun sin lesiones clínicas aparentes puede transmitirla.⁹ En el tratamiento del herpes genital recurrente se han utilizado tanto tratamientos esporádicos en los brotes como las llamadas terapias supresivas; otros intentos terapéuticos son los modificadores de la respuesta inmune, las vacunas terapéuticas y el uso de nuevos agentes antivirales.¹⁰

Terapias supresivas

El tratamiento diario reduce las recurrencias por lo menos en un 75% en los pacientes con brotes frecuentes (más de seis por año); la seguridad de esta modalidad terapéutica está bien establecida con el uso continuo por más de diez años.¹¹

Los tratamientos supresivos se utilizan a partir del desarrollo del aciclovir análogo de la guanósina, que inhibe selectivamente la replicación del VHS 1 y 2, y el virus de la varicela zoster es específico para la enzima viral timidincinasa, que activa la monofosforilación del aciclovir e inhibe la síntesis del ADN viral compitiendo con el guanosintrifosfato como sustrato para la ADN polimerasa viral. El valaciclovir es un profármaco del aciclovir con una mejor biodisponibilidad oral y una vida media más prolongada; mantiene los niveles de eficacia y tolerancia del aciclovir. El famciclovir es un profármaco del penciclovir y actúa al mismo nivel impidiendo la replicación viral.¹¹

Indicaciones

Pueden presentarse muchas indicaciones para la administración de terapias supresivas que deben ser valoradas por el médico y por su paciente, tomando en cuenta, además, las implicaciones físicas, psíquicas, económicas y sociales de cada paciente. Podemos incluir en ellas las que se presentan en el cuadro 1.

CUADRO 1

Indicaciones para terapia supresiva

Recurrencias severas
Recurrencias frecuentes
Recurrencias estresantes
Pródromos severos asociados
Deseo de reducir el riesgo de transmisión (evidencia recientemente presentada)
Problemas psicológicos y psicosociales ligados a la infección
Pacientes inmunocomprometidos
Recurrencias en el embarazo

Es decir, las indicaciones fundamentales son para el control de síntomas, sea por frecuencia o por severidad, alivio psicosocial, poca tolerancia a síntomas, otros factores de estrés,^{9, 11, 12} protección para el compañero sexual susceptible, protección al neonato en riesgo, reducción de riesgo de adquirir el VIH, disminución de riesgo de indicación de cesárea¹³⁻¹⁸ y reducción de recurrencias en pacientes VIH positivos.¹⁹

Terapia supresiva a largo plazo

El aciclovir ha sido utilizado en pacientes por más de diez años continuos y ha demostrado seguridad y buena tolerancia.¹¹ Las nuevas prodrogas valaciclovir y famciclovir mejoran la biodisponibilidad comparadas con el aciclovir, y dan la opción de disminuir las tomas diarias. Las pautas más recomendadas para la terapia supresiva se expresan en el cuadro 2.^{11, 20, 21}

El valaciclovir tiene la ventaja sobre el aciclovir y el famciclovir de que puede tomarse una vez al día. El aciclovir y el famciclovir deben tomarse por lo menos dos veces al día para ser efectivos.^{22, 23}

CUADRO 2

Terapia supresiva para herpes genital en pacientes inmunocompetentes

Aciclovir	400 mg cada 12 horas
Valaciclovir	500 mg a 1g una vez al día (menos de diez recurrencias por año)
	1000 mg una vez al día (diez o más recurrencias por año)
Famciclovir	250 mg cada 12 horas

En un estudio multicéntrico que incluyó 96 centros alrededor del mundo con 1 494 parejas monógamas heterosexuales se vio que con una dosis diaria única de valaciclovir se redujo significativamente la posibilidad de transmisión a la pareja no infectada. Para prevenir la transmisión se pueden requerir dosis mayores de 500 mg de valaciclovir en pacientes con más de diez brotes al año, así como otros con menos recurrencias pero que con 500 mg experimentan brotes; en ambos casos se recomienda un gramo diario de valaciclovir.

Conclusiones

Aciclovir, valaciclovir y famciclovir han demostrado ser efectivos en la supresión del herpes simple genital. En ausencia de evidencia clínica sobre la superioridad de alguno de estos medicamentos sobre los otros, la decisión del agente a utilizar deberá tomar en cuenta otros factores como el costo, la comodidad de dosificación y el potencial de resistencia viral, entre otros. En ausencia de un tratamiento curativo definitivo, las terapias supresivas son una buena alternativa para disminuir los cuadros sintomáticos de la enfermedad, así como su transmisibilidad, y para mejorar la calidad de vida de los pacientes. ➤

REFERENCIAS

1. Wald A, Link K. Risk of human immunodeficiency virus infection in herpes simplex virus type 2-seropositive persons: a metaanalysis. *J Infect Dis* 2002; 185: 45-52
2. Brookes JL, Haywood S, Green J. Adjustment to the psychological and social sequelae of recurrent genital herpes simplex infection. *Genitourin Med* 1993; 69 (5): 384-387
3. Lafferty WE. The changing epidemiology of HSV-1 and HSV-2 and implications for serological testing. *Herpes* 2002; 9: 2
4. Bossi P. Genital herpes: epidemiology, transmission, clinic, asymptomatic viral excretion, impact on other sexually transmitted diseases, prevention, and treatment. *Ann Dermatol Venereol* 2002; 129 (4 Pt 2): 477-493
5. Roberts CM, Pfister JR. Increasing proportion of HSV-1 as a cause of genital herpes infection in college students. Abstracts, 2002 National STD Prevention Conference; March 4-7, 2002; San Diego, California. LBr
6. Forward KR. Recovery rates of herpes simplex tipe 1 (HSV-1) from patients with genital herpes in Nova Scotia. 42nd Annual Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 27-30, 2002; San Diego, California. L-771.
7. Stanberry L, Cunningham A, Mertz G et al. New developments in the epidemiology, natural history and management of genital herpes. *Antiviral Res* 1999; 42 (1): 1-14
8. Cunningham AL, Flexman JP et al. *Manual clínico de herpes genital*. Science Press Ltd. Londres, United Kingdom. 1998
9. Barton SE, Ebel CE, Kirchner JT, Mertz GJ. The clinical management of recurrent genital herpes: current issues and future prospects. *Herpes* 2002; 9 (1): 15-20
10. Naesens L, De Clercq E. Recent developments in herpes virus therapy. *Herpes* 2001; 8: 1
11. Strand A. Long-term suppressive therapy for genital herpes in the immunocompetent host. *Herpes* 1999; 6: 1
12. Patel R, Boselli F, Cairo I, Barnett G, Price M, Wulf HC. Patients' perspectives on the burden of recurrent genital herpes. *Int J STD AIDS* 2001; 12 (10): 640-645
13. Scott LL, Hollier LM, McIntire D et al. Acyclovir suppression to prevent clinical recurrences at delivery after first episode genital herpes in pregnancy: an open-label trial. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2001; 9 (2): 75-80
14. Scott LL, Sánchez PJ, Jackson GL et al. Acyclovir suppression to prevent cesarean delivery after first-episode genital herpes. *Obstet Gynecol* 1996; 87 (1): 69-73
15. Scott LL, Alexander J. Cost-effectiveness of acyclovir suppression to prevent recurrent genital herpes in term pregnancy. *Am J Perinatol* 1998; 15 (1): 57-62
16. Braig S, Luton D, Sibony O et al. Acyclovir prophylaxis in late pregnancy prevents recurrent genital herpes and viral shedding. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 96 (1): 55-58
17. Brocklehurst P, Kinghorn G, Carney O et al. A randomized placebo controlled trial of suppressive acyclovir in late pregnancy in women with recurrent genital herpes infection. *Br J Obstet Gynecol* 1998; 105 (3): 275-280
18. Watts H, Brown Z, Corey L, Zeh J. Acyclovir suppression to prevent cesarean delivery after first-episode genital herpes. *Obstet Gynecol* 1996; 87 (6): 1064-1065
19. Aoki FY. Management of genital herpes in HIV-infected patients. *Herpes* 2001; 8 (2): 41-45
20. Mattison HR, Reichman RC, Bolgiano D et al. Double-blind placebo-controlled trial comparing long-term suppressive with short term oral acyclovir therapy for management of genital herpes. *Am J Med* 1988; 83: 20-25
21. Honda M, Okuda T, Hasegawa T, Kurokawa M, Shiraki K, Matsuo K, Komatsuzaki M, Niimura M. Effect of long-term, low-dose acyclovir suppressive therapy on susceptibility to acyclovir and frequency of acyclovir resistance of herpes simplex virus type 2. *Antivir Chem Chemother* 2001; 12 (4): 233-239
22. Reitano M, Tyring S, Lang W et al. Valaciclovir for the suppression of recurrent genital herpes simplex virus infections: a large scale dose range-finding study. *J Infect Dis* 1998; 178, 603-610
23. Diaz-Mitoma F, Sibbald RG, Shafran SD et al. Oral famciclovir for the suppressive therapy of recurrent genital herpes: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 887-892