

# Nuevas terapias para herpes genital

Snoeck R, De Clercq E. Curr Opin Infect Dis 2002;15:49-55

## Introducción

El herpes genital es una enfermedad de transmisión sexual (ETS) causada por virus Herpes simple (HSV) tipo 1 y 2, siendo este último el más frecuente. Las infecciones provocadas por HVS-1 habitualmente son menos severas y con menor tendencia a la recurrencia. El herpes genital se constituye en la más común de las ETS; la seroprevalencia en Estados Unidos alcanza a 20% en la población general y los factores que afectan la adquisición del virus se relacionan con el sexo (más frecuente en mujeres), raza (frecuente en afroamericanos), estado civil, número de parejas sexuales y lugar de residencia (frecuente en ciudades). La prevalencia de anticuerpos contra HVS-2 en prostitutas y varones homosexuales es de 75% y 83% respectivamente.

Existe un alto porcentaje de casos no detectables por ser asintomáticos y precisamente este hecho juega un rol muy importante en la propagación de la enfermedad. Los síntomas pueden estar presentes pero no ser reconocidos por los pacientes e incluso los médicos, razón por la cual se categorizaron a los enfermos en tres grupos: (1) presentan síntomas de herpes reconocibles, (2) presentan enfermedad sintomática no reconocible y (3) no presentan ningún síntoma de enfermedad herpética. Los síntomas del herpes genital son proteiformes y heterogéneos. En pacientes inmunocompetentes las lesiones en piel pueden localizarse en cualquier sitio del cuerpo; existen reportes que la región glútea y anal podrían ser las partes más afectadas, en tanto que en pacientes con SIDA las lesiones típicamente se encuentran en pene o región perianal (proctitis). Como consecuencia de la diseminación viral asintomática existe posibilidad de transmisión neonatal, cuya incidencia en USA es de 1/2000 a 1/5000 nacimientos. La infección puede ocurrir *in útero*, pero con mayor frecuencia sucede durante el parto, suele ser francamente sintomática y letal (60%). La infección primaria materna es transmitida a 30-50% de los niños que nacen por vía vaginal, sin embargo esta cifra podría alterarse empleando profilaxis antiviral en la fase tardía del embarazo, sobretodo en madres con historia conocida de herpes genital.

## Terapias actuales

Aciclovir es el antiviral de primera elección en el tratamiento de herpes genital, sin embargo, debido a su escasa biodisponibilidad por vía oral (20%), el fármaco debe administrarse en regímenes de cinco veces al día, lo cual constituye un problema por la probabilidad de bajo cumplimiento; este hecho ha inducido a los investigadores a emplear otros agentes con mejorada biodisponibilidad tales como valaciclovir (éster valina de aciclovir) y famciclovir que es la prodroga del penciclovir, cuyas dosis se presentan en la tabla 1. Los tres antivirales actúan adecuadamente en pacientes que tienen recurrencias frecuentes. La dosis diaria de aciclovir reduce la frecuencia de recurrencias en más de 80% y previene recurrencias en 25-30% de los pacientes.

Tabla 1. Tratamiento y profilaxis del herpes genital

	Dosis
<b>Primer episodio</b>	
Aciclovir	200 mg VO, 5 veces al día, 5-10 días
Valaciclovir	1 g VO, BID 5-10 días
Famciclovir	250 mg VO, TID 5-10 días
<b>Episodio recurrente</b>	
Aciclovir	400 mg VO, BID 5 días
Valaciclovir	500 mg VO, BID 5 días
Famciclovir	125-250 mg VO, BID 5 días
<b>Enfermedad recurrente</b>	
Aciclovir	400 mg VO, BID
Valaciclovir	500 mg VO, una vez al día
Famciclovir	250 mg VO, BID

VO: Vía oral. BID: Dos tomas por día. TID: Tres tomas por día.

La emergencia de HSV resistente a aciclovir en pacientes inmunodeprimidos o con cáncer representa un grave problema; los mecanismos de resistencia invocados se relacionan con mutaciones en el genoma viral alterando el código timidina-kinasa o DNA polimerasa. Las cepas resultantes son altamente patogénicas y por esta razón requieren terapia de segunda línea;

foscarnet fue la primera molécula empleada en el tratamiento de tales infecciones, aunque cidofovir constituye otra alternativa, con la ventaja de que esta última puede ser empleada por vía intravenosa o tópicamente. Trifluridina es un nucleósido que actúa independientemente de la timidina-kinasa viral y por esto es un excelente candidato para el tratamiento de las cepas de HSV resistentes a aciclovir. La emergencia de virus resistentes en pacientes inmunocompetentes es rara.

### Alcances potenciales para el futuro

El desarrollo de nuevas estrategias en el tratamiento de las infecciones por HSV progresa en tres direcciones (1) mejorando la quimioterapia antiviral junto con la investigación de nuevos sitios donde actúan estos antivirales, (2) terapia inmune local y (3) vacunación.

Kern y colaboradores demostraron que el monofosfato de aciclovir al 5% en crema tiene actividad comparable a aciclovir al 5%, mientras que penciclovir 1% fue considerada menos efectiva en modelos de infección orofacial. Un estudio piloto reciente apoya de que la aplicación tópica de resimiquimod 0.01% aplicado dos o tres veces semanales y 0.05% una o dos veces por semana son útiles en el herpes genital recurrente.

La vacuna contra HSV fue estudiada durante años pero los resultados obtenidos son desalentadores debido a la naturaleza de la enfermedad, la cual incluye infección regional con un periodo de latencia que no implica viremia sistémica y consecuentemente baja inducción de anticuerpos plasmáticos contra la infección mucosa; por esta razón la importancia de la inmunidad mediadas por células T debe ser tomada en cuenta en el desarrollo de futuras vacunas.

Uno de los mayores problemas con HSV es que la infección puede ocurrir y el periodo de latencia podría establecerse a pesar de la inmunidad; esto se ilustra en el caso de pacientes infectados en periodo de latencia e inmunidad a HSV-1, quienes desarrollan infección subsecuente con HSV-2 a pesar de existir reacción de inmunidad cruzada en el momento de la infección. No obstante esta inmunidad, el virus puede replicarse y causar lesión clínica. Algunos autores han desarrollado vacunas que estimulan los linfocitos CD8 contra HSV con excelente inducción citotóxica al linfocito T.

En conclusión, el tratamiento del herpes genital se basa en el uso de aciclovir, sin embargo valaciclovir y famciclovir tienen mejores perspectivas terapéuticas por sus peculiaridades farmacocinéticas.

\*\*\*\*\*