

HERPES SIMPLE TIPO I Y II

Revisión de la Literatura .

Arias, W, Carrilo, Y, Mosquera, J., Rojas, E., Sánchez, F.A.* Alarcón, M.,**González, M.A***
COLEGIO UNIVERSITARIO COLOMBIANO. FACULTAD DE ODONTOLOGIA C.O.C.

El Herpes simple HSV es un miembro de la familia Herpes viridae y pertenece a la subfamilia Alphaherpesviridae y al gen simplexvirus. Tiene dos subtipos el HSV-1 y el HSV-2. El HSV-1 presenta gingivostomatitis herpética primaria aguda, herpes oral recidivante y herpes intraoral recidivante. A nivel de la mucosa oral se presentan vesículas pequeñas que se rompen dejando una úlcera dolorosa. Histológicamente presenta desplazamiento de la cromatina de las células epiteliales, con cambios citoplasmáticos y desplazamiento del nucleolo generando la formación de las vesículas. El diagnóstico se hace clínicamente y se confirma por medio de diferentes exámenes serológicos y de laboratorio. Su tratamiento se realiza con: aciclovir, penciclovir, famciclovir, valaciclovir y agentes paliativos.

PALABRAS CLAVES: Aciclovir, virión, cápside, tropismo.

Los virus, productos de una larga evolución, son maravillas de simpleza y eficacia, que no tienen sino un solo objetivo: infectarnos. Se transforman, se adaptan y se ocultan ante nuestras armas. La lucha es aún más árida cuando el enemigo es íntimo y ataca directamente las defensas. No sólo los virus están más presentes que nunca sino que, según el historiador de la medicina Mirko Grmek, nuestras sociedades modernas les ofrecen nuevos medios para propagarse.

Los virus ahora se hacen más visibles pero más contagiosos, porque ahora les ofrecemos nuevas formas de transmisión. Como todas las especies, los virus evolucionan con el tiempo por una selección natural que escoge a los más resistentes a los cambios del medio. Pero se reproducen más rápido en el hombre. Un virus patógeno puede nacer de un virus inofensivo.

*Alumnos de pregrado Colegio Universitario Colombiano. Facultad de Odontología C.O.C.

**Asesor científico. Especialista en Cirugía, Implantología y Patología Oral.

***Asesor Metodológico. Magister en Administración en Salud.

La globalización de los intercambios y de las comunicaciones así como la generalización de la transfusión sanguínea les abre nuevas vías. Por ejemplo, el virus del sida, que existía desde hace mucho tiempo, "escondido" detrás de las enfermedades infecciosas, se expandió bajo una nueva forma a causa de la disminución de otras enfermedades, de la promiscuidad homosexual y de la generalización de las transfusiones sanguíneas. Estas últimas son además responsables de la recrudescencia de la hepatitis viral con efectos tardíos graves.

Como vemos los virus atacan cualquier parte del cuerpo humano. Cada uno se dirige a un órgano especial que se empeña en destruir. Dentro de esta familia tan extensa de virus tenemos el grupo Herpes virus generalmente patógenos para el hombre, y dentro de la cual se encuentra el Herpes simple. El virus del herpes simple afecta ampliamente a los seres humanos con una enfermedad variable que se caracteriza por la latencia. Actualmente asisten a la consulta odontológica pacientes, que presentan manifestaciones del virus del herpes simple. El propósito de la presente revisión es describir las características generales del

Herpes simple Tipo I y Tipo II. En relación con la etiología, características clínicas, histológicas, medios de diagnóstico, tratamiento, prevención y control.

MATERIALES Y METODOS

El tipo de estudio es una revisión bibliográfica, cuyo objeto de estudio es el herpes simple tipo I y tipo II. Para realizar la revisión bibliográfica se tomaron en cuenta las siguientes unidades temáticas:

- Etiología de la enfermedad.
- Características clínicas del herpes tipo I y tipo II.
- Características histológicas del herpes tipo I y tipo II.
- Medios de diagnóstico de la patología.
- Tratamiento específico para el herpes tipo I y tipo II.
- Medios de prevención de la enfermedad.

La información se obtuvo a partir de bibliotecas localizadas en Santafé de Bogotá, las cuales fueron: Pontificia Universidad Javeriana, Escuela Colombiana de Medicina "Universidad El Bosque", Colegio Universitario Colombiano, Luis Angel Arango, Fundación Santafé e Instituto Nacional de Salud. De revistas Journal (Journal Oral Pathology Med; Oral Surgery- Oral Medicin- Oral Pathology; Am J Obstet Gynecol; Journal of Infectious Diseases), artículos científicos, también se utilizaron textos de: patología oral y general, libros de dermatología y atlas y se revisó sobre el tema en internet.

Se realizó la revisión de la literatura que comprendió 8 libros de patología oral, 2 atlas de patología oral, 1 atlas de dermatología, 21 artículos de revistas Journal (Journal Oral Pathology Medicin 8, Oral Surgery- Oral Medicin- Oral Pathology 7, Am J obstet Gynecol 3, Journal of Infectious Diseases 3).

Se seleccionaron los capítulos de los libros y atlas de patología y dermatología que se relacionaban con las unidades temáticas y de la misma manera los artículos científicos, los cuales fueron traducidos de

inglés a español y de esta forma se fueron desarrollando cada una de las unidades temáticas en su respectivo orden de acuerdo a los tópicos que se tomaron en cada unidad.

RESULTADOS

ETIOLOGIA DE LA ENFERMEDAD

Origen de la palabra "herpes":

Según Wildy P., la palabra herpes se ha usado en medicina por lo menos durante 25 siglos. Sin embargo, ha sido cambiada considerablemente durante este tiempo. Posiblemente ninguna de las condiciones, que se designa como herpes hoy, tendrían ese mismo nombre en el tiempo de Hipócrates, según Beswick en 1962..

La primera referencia para el herpes febrilis como herpes, fue la de Morton en 1694.

El conocimiento moderno del herpes probablemente comienza con las definiciones de William y Bateman en 1814. Las clases de herpes incluían: herpes zoster, herpes labial y herpes genital; también incluyó el empeine (H.Circinatus) y el eritema multiforme (H. Iris). Estas condiciones tardías todavía eran clasificadas como clases de herpes, hasta finales de 1880 y apareció a finales de 1938 "el diccionario médico americano ilustrado" de Dorland, en donde la definición de Galeno del herpes se da como: " una enfermedad inflamatoria de la piel caracterizada por la formación de pequeñas vesículas en racimos" y 22 clases de herpes son enumeradas.

En 1970, el comité Internacional de Nomenclatura de los Virus, agregó que el grupo del herpes debería darse el rango taxonómico del gen y llamarse herpesvirus.

La causa es un virus latente que resulta de factores recurrentes como: fiebre, irradiación ultravioleta, cambios climáticos, menstruación, microtraumas y en general situaciones de estrés.

Clasificación del virus del herpes

De acuerdo con Evans y col. ,la familia del virus del herpes cuenta con 6 subgrupos:

- Virus del herpes simple I (VHS I)
- Virus del herpes simple II (VHS II)
- Virus de la varicela zoster (VVZ)
- Virus del Epstein Barr (VEB)
- Citomegalovirus (CMV)
- Herpes virus humano 6 (HH6)

Según Bernal J.A y col. en 1997 determinaron que el contacto físico con un individuo infectado es la vía de diseminación más común, durante la infección primaria sólo un porcentaje mínimo desarrolla signos y síntomas clínicos de la enfermedad y se conoce como gingivostomatitis herpética primaria; después de la cual el virus migra a lo largo del nervio trigémino para permanecer latente y reactivarse por los agentes antes mencionados produciendo la enfermedad recurrente.

El herpes genital es ocasionado por dos virus que pertenecen al grupo herpes virus hominus conocidos como herpes simple tipo I y herpes simple tipo II.

El herpes neonatal es un factor desencadenante de morbilidad y mortalidad en los recién nacidos.

El herpes genital lo nombró por primera vez Richard Norton en 1694.

Composición del virus del herpes simple

Según Malcom A.Y. y col, Riley y Sapp, afirmaron que el virus del herpes simple es miembro de la familia Herpesviridae y esta familia tiene subclasificaciones como son Alphaherpesviridae, Betaherpesviridae y Gammaherpesviridae. El HSV-1 y HSV-2 pertenecen a la subfamilia Alphaherpesviridae y al gen simplexvirus. Los genes de esta subfamilia se caracterizan por: la respuesta variable del huésped, ciclo de replicación corta y por la habilidad de destruir célula infectadas y establecer una infección latente. Está compuesto por una sola cadena de ADN. Se compone de cuatro capas: un núcleo interno de ADN lineal de doble filamento, una cápside de proteínas, un tegumento y una envoltura lipóide que contiene glucoproteínas virales codificadas embebidas en la cápsula lipídica y son importantes para la adhesión a las células receptoras del huésped para la penetración celular y para el mecanismo de escape de

inmunidad viral uniéndose a un complemento o a una porción del anticuerpo.

El virus es lítico para las células epiteliales humanas y permanece latente en el tejido nervioso. Es relativamente estable particularmente en presencia de proteínas, pero es sensible al calor y permanece infectante a 37 grados centígrados (°C).

• Latencia y Reinfección:

Eversole L R y col. en 1998 establecieron que las lesiones herpéticas por VHS pueden reaparecer en la misma zona donde tuvo lugar la primera infección.

La latencia es la etapa prolongada de algunas infecciones víricas, en la cual el núcleo del virus es integrado en los componentes celulares, pero su presencia no es detectable clínicamente ni mediante la utilización de métodos de laboratorio.

Según Martín S. La latencia es característica de todos los virus herpes ocurre cuando el virus es transportado por las neuronas de las terminaciones nerviosas a los ganglios donde posteriormente el DNA viral permanece toda la vida y origina la enfermedad recurrente.

La recurrencia también puede deberse a traumatismos labial, fiebre, eritema solar, extracciones dentales y menstruación, el virus se traslada por el sistema nervioso para infectar células epiteliales y diseminarse de célula a célula para producir una lesión.

Diversos estudios sugirieron varios mecanismos para la reinfección del VHS latente e incluyen valores séricos bajos de inmunoglobulina A (IgA), disminución de la inmunidad mediada por células, menor activada antiherpética salival.

• Reactivación.

Sabriá Leal M. en 1996, explica por reactivación el despertar del virus de su estado de latencia lo que permite aislarlo del tejido afectado. El inicio de la lesión clínica en el tejido mucocutáneo periférico,

como resultado de la reactivación, posiblemente en cadena ganglionar, se corresponde con la recurrencia.

Fisiopatología.

Embil J.A. y col, Ceal Rusell, Regezi y Siubba, Ades A.E. y col., Greenverg M. Sabria Leal M. , manifiestan que el contacto físico con un individuo infectado es la vía de inoculación característica de HSV en los pacientes que no tuvieron exposición previa al virus (seronegativos) o en aquellos que tienen concentraciones bajas de anticuerpos contra HSV. No existen datos que demuestren el contagio de la infección por medio de gotitas transportadas en el aire, en agua contaminada o por contacto con objetos inanimados. Durante la infección primaria, sólo un porcentaje mínimo de pacientes presenta signos y síntomas clínicos de infección sistémica. Casi todos experimentan la enfermedad de modo subclínico y se conocen como seropositivos; la enfermedad se identifica como la medición de las cantidades de anticuerpos anti HSV circulantes.

Después del contagio los viriones ganan acceso a las células epiteliales de piel, labios, y mucosa, replicándose localmente en las células del estrato intermedio y basal; lo que produce lisis celular e inicio de una respuesta inflamatoria local; esto causa la formación de una vesícula característica de paredes delgadas sobre una base inflamatoria local, la cual, se rompe fácilmente por efecto del trauma intraoral. Este proceso ocurre de 15 a 18 horas después de infección.

Luego que la célula huésped ha sido lisiada, libera múltiples viriones de herpes simple infeccioso que pueden ser aislados en saliva con un promedio de duración de 7 a 10 días del primer contacto.

Posterior a la primoinfección, el virus no se elimina del organismo si no migra a través del nervio sensitivo hasta el ganglio correspondiente (trigémico en inyección orofacial y lumbosacro en genital) donde permanece en estado de latencia, reactivándose en forma recurrente bajo estímulos diversos.

En las recurrencias el virus migra en sentido inverso hasta llegar a piel y

mucosas, produciendo lesiones de menor severidad y duración. La infección primaria ocurre en personas seronegativas; la recurrencia ocurre en personas seropositivas quienes, pueden ser reinfectadas, superinfectadas o autoinoculadas a través de contacto con lesiones infectadas o secreciones que contienen VHS.

El período de incubación de la enfermedad varía desde algunos días hasta dos semanas, después de lo cual se produce erupción vesicular ulcerada en el sitio de contacto original en los tejidos bucales y peribucales (gingivoestomatitis primaria). Se espera el foco de erupción en el sitio original de contacto.

Transmisión del Virus del Herpes Simple.

En revisiones realizadas por: Raig , Molano y Manzella y col. describen como la infección primaria y recurrente es contraída a través del contacto directo de lesiones infectadas y secreciones que contienen viriones de herpes simple como saliva, secreciones genitales y semen. Se ha demostrado que el virus del Herpes simple puede sobrevivir por horas en fluidos o sobre superficies infectadas.

Los antígenos de VHS se encuentran en el epitelio sulcular de encía clínicamente sana. Anticuerpos específicos tipo IgG e IgA, también han sido hallados en el 84% de las muestras de fluidos gingivales examinados. El hecho de encontrar antígenos y anticuerpos, así como la sensibilidad del tejido del surco gingival a la infección por VHS in vitro, resalta el gran potencial que tiene el epitelio del surco como sitio primario de replicación y de infección viral y como un reservorio del virus latente. El constante cambio de las células del epitelio sulcular, dentro de la cavidad oral, hace que el virus esté presente en la saliva.

De acuerdo con Fields B. y col., encontramos dos tipos: Virus del Herpes simple Tipo I y virus del Herpes simple Tipo II.

El virus HSV I causa la mayor parte de las lesiones herpéticas bucofaciales pero un porcentaje pequeño se debe al herpes virus tipo II, por lo general secundario al contacto bucogenital; sin embargo las lesiones que se producen por ambos virus son de manera clínica indistinguibles. El virus HSV II tiene predilección por la mucosa genital y las infecciones muestran patogenia semejante a las infecciones de cabeza y cuello aunque en este caso el virus permanece en estado latente en el ganglio lumbosacro.

Replicación:

De acuerdo a lo establecido por Sabriá Leal M., los virus se multiplican a través de un sistema de replicación. El genoma vírico utiliza los sistemas enzimáticos y celulares para formar los diversos componentes estructurales que lo configuran.

El primer contacto VHS-célula del huésped se establece en los receptores específicos para el VHS de la superficie celular. Dichos receptores no se han podido identificar, pero es probable que sean tipos distintos para el VHS I y el VHS II. La producción de un ARN (m) constituye el evento más importante de la replicación viral. Se establece así un nexo de unión entre el genoma del virus y los sistemas metabólicos celulares que se orientan hacia la síntesis de los componentes del virus.

CARACTERISTICAS CLINICAS DEL HERPES TIPO I Y TIPO II

El virus del herpes simple según su localización se divide en herpes simple tipo I (de la cintura hacia arriba), tipo II (de la cintura hacia abajo) y panadizo herpético (en los dedos de las extremidades superiores e inferiores).

HERPES TIPO I

Manifestaciones clínicas del herpes tipo I

Burnett G W., Malcom A. y col., Sapp Philip J. y col., determinaron que el período de incubación es de 5 a 7 días, pero puede

variar de 2 a 12 días. El paciente tendrá antecedentes de síntomas prodrómicos generales uno a dos días antes de las lesiones locales, esta característica es importante debido a que con ella se puede diferenciar dicha infección viral de la estomatitis alérgica y del eritema multiforme, en los que las lesiones locales y los síntomas generales se presentan juntos, los últimos incluyen fiebre, cefalea, malestar general, náuseas y vómitos.

El VHS entra al organismo a través de soluciones de continuidad de la piel.

El virus atraviesa la barrera mucosa sin síntomas o lesiones visibles dado que el virus es neurotrópico infecta los nervios periféricos y emigra a un ganglio nervioso regional donde permanece inactivo. Los pacientes suelen advertir una alteración de la sensibilidad en el tejido afectado caracterizada generalmente por adormecimiento o ausencia de la percepción táctil o sensitiva. En esta etapa y durante la etapa vesiculosa que sigue, la saliva y las secreciones genitales del paciente son sumamente contagiosas.

Las manifestaciones clínicas del herpes simple tipo I son la gingivostomatitis herpética primaria aguda, herpes oral recidivante: herpes intraoral recidivante, herpes labial recidivante.

• La Gingivo estomatitis herpética primaria aguda;

De acuerdo con : Sapp col., Greemberg M denominaron la forma clínica inicial del herpes simple en la cual existen úlceras superficiales múltiples por todas las superficies queratinizadas y glandulares intraorales, acompañadas de síntomas sistémicos como; fiebre, linfadenopatía y mialgia. Un diagnóstico importante de esta enfermedad es la presencia de gingivitis marginal aguda generalizada, en la que toda la encía está edematosa e inflamada, es frecuente que hayan varias úlceras gingivales pequeñas, el examen de la faringe revelará inflamación y de manera característica están crecidos y sensible los ganglios submaxilares y marginales

Esta infección por VHS primaria en niños es una enfermedad que cede sola; la fiebre por lo general también desaparece con una duración de tres a cuatro días y las lesiones empiezan a cicatrizar de siete a diez días, aunque el VHS puede continuar en la saliva hasta un mes después del inicio de la enfermedad.

Según Burnett, afirmó que un signo característico es el babeo excesivo y ocurre más frecuente en niños entre la edad de seis meses a cinco años.

Sapp y col, manifiesta que hay que tener en cuenta que la estomatitis aunque es frecuente en niños también aparece en adultos.

- **El herpes simple oral recidivante**, Sapp y col, describió dos tipos de herpes simple recidivante: el Herpes oral recidivante Labial y Herpes Recidivante Intraoral.

El herpes Labial Recidivante es la infección más común de los herpes, se presenta en un 15 a 20 % de los pacientes que han presentado infección primaria.

Esta lesión va precedida según Greenberg M, de un período prodrómico de hormigueo o ardor acompañado de edema en el sitio de la lesión por uno a dos días seguido por la formación vesicular con tamaño de uno a tres milímetros llenas de líquido que se rompen rápidamente dejando una zona de ulceración con borde eritematoso y que crece formando una lesión irregular costrosa de color pardo.

El herpes intraoral recidivante; según Sapp, describe que el área más común de esta lesión es el paladar duro sobre los agujeros palatinos mayores en menor proporción, y otras localizaciones son la encía del maxilar superior y caras laterales de la lengua.

Weathers y Griffin, subrayan que las lesiones herpéticas intrabucales recurrentes se desarrollan casi siempre en la mucosa bucal que se une estrechamente en el periostio. Rara vez se presentan en la mucosa móvil, las lesiones sanan gradualmente en un lapso de 7 a 10 días y no dejan cicatriz.

Los signos y síntomas sistémicos que se relacionan en las úlceras bucales deben diferenciarse de la faringitis

estreptococcica, el eritema multiforme y la infección de Vincent.

- El herpes labial recidivante según Sapp, describe que es la infección más común que se presenta en un 15 a 20% de los pacientes que han presentado infección primaria.

El aspecto clínico de las lesiones de los dos tipos es diferente, puesto que las lesiones labiales suelen afectar piel, formarán vesículas visibles llenas de líquido que se rompen y forman úlceras. Las lesiones intraorales se encuentran en la mucosa y rara vez forman vesícula visible, tienen un aspecto de punteado con base roja o blanca que desaparece lentamente.

Malcom A L. y col., manifiesta que la infección bucal recurrente por virus herpes simple ocurre en personas con antecedentes de infección por virus herpes simple que están protegidos por anticuerpos séricos contra otra infección primaria exógena. En individuos sanos la infección recurrente se limita a una porción localizada de piel o mucosas. El herpes recurrente no es una reinfección sino la activación del virus que permanece latente en tejido nervioso entre los episodios, es un estado sin replicación.

Según Malcom A.L. y col., en ambos tipos de herpes oral la infección se puede presentar en intervalos ampliamente variables, en algunos pacientes cada mes, una vez al año y en otros menos tiempo. En los dos tipos las lesiones son precedidas por una sensación de quemazón o picazón y se siente rigidez, hinchazón o una ligera ulceración en el sitio donde la vesícula se desarrolla posteriormente.

Sin embargo Brooke y Sapp, registraron los aspectos clínicos de las úlceras herpetiformes recurrentes de la siguiente manera:

Se pueden encontrar numerosas lesiones pequeñas en cualquier sitio de la superficie mucosa intrabucal o labial.

- Las lesiones empiezan como unas pequeñas erosiones del tamaño de la cabeza de un alfiler que gradualmente se agrandan y se unen.
- Las lesiones son más dolorosas de lo que se sospecharía por su tamaño.

- Las lesiones están presentes continuamente desde 1 a 3 años, con remisiones relativamente cortas.
- El paciente recibe alivio inmediato, pero temporal de los síntomas, con un enjuague bucal de tetraciclina al 2%.

Diagnóstico Diferencial.

E. Anne Field y col., y Ceal Russell, determinan que, la infección oral por VHS primaria y recurrente se debe diferenciar de la Estomatitis Aftosa Recurrente, especialmente en su forma herpetiforme; y que ésta afecta mucosa no queratinizada; del Eritema Multiforme pues en esta patología generalmente existen antecedentes de ingesta de algún medicamento; del Síndrome de Steven Johnson, que es la forma más severa de Eritema Multiforme; del Herpes Zoster que generalmente es unilateral; de la Herpangina, que afecta más que todo el paladar blando; Faringitis estreptococcica y Enfermedades ampollares.

HERPES TIPO II

Laura Riley manifiesta que el HSV es una enfermedad que se transmite sexualmente y tiene una alta prevalencia mundial, particularmente en mujeres en edad reproductiva.

Según Skeet; las lesiones del herpes tipo II en hombres se sitúan preferiblemente en el glande o en la base del pene, orificio de salida de la orina y escroto, en las mujeres las lesiones se localizan en cualquier parte genital externa, vagina y cuello del útero. Cuando la persona practica relaciones sexuales orales, las lesiones pueden manifestarse en labios, lengua y garganta. Las manifestaciones clínicas son las siguientes:

Herpes genital primario y herpes genital recurrente.

Peter Wtzler y Burnett, consideran, que el herpes genital primario en el 90% de los casos de infecciones primarias son subclínicas y ocurren casi siempre en adultos jóvenes. Su período de inoculación varía de 1 a 7 días pudiendo llegar en casos extremos hasta 30 días.

Skeet. H, describió que las primeras manifestaciones que ocurren a las 24 horas

y consisten en el enrojecimiento de la región afectada, acompañada de ardor, escozor y dolor que pasa a ser más intenso, principalmente cuando hay contacto con la zona, además se presenta linfadenopatía regional. Los síntomas clínicos duran dos a tres semanas. La infección se acompaña de cefalea, fiebre, ataque al estado general y anorexia, posteriormente aparecen pequeñas ampollas o vesículas con líquido en su interior que miden de 1 o más mm de diámetro, pueden encontrarse aisladas o en racimo en un área, aparecen como lesiones levantadas con una cubierta membranosa y región inflamatoria indurada alrededor; después de cuatro a cinco días, las ampollas se rompen pasando a formar una o pequeñas úlceras que continúan manifestando dolor intenso por una a tres semanas, las úlceras van cicatrizando hasta desaparecer por completo, hasta un nuevo episodio.

Según Burnett G., el herpes genital recurrente se diagnostica por historia clínica, hallazgos de laboratorio, y clínicos. Los síntomas prodrómicos aparecen dos o tres días antes de la lesión inicial. El síntoma principal es irritación local y dolor; aparece linfadenopatía regional con vesículas agrupadas de 1 a 5 mm de diámetro, sobre una base eritematosa. La historia muestra recurrencias frecuentes y periódicas.

La enfermedad está acompañada de prurito, disuria, flujo vaginal y adenopatía regional. Muchas mujeres pueden presentar fiebre, malestar y mialgias uno o dos días antes de que desaparezcan las lesiones. Las lesiones pueden durar de cuatro a cinco días antes de formar costra, pero puede que la piel no se reepitelialice hasta diez días. La diseminación viral puede empezar aproximadamente a los dos días de haber aparecido las lesiones y cesa cuando ocurre la reepitelialización. Pueden surgir lesiones no genitales en boca, nalgas, piernas, tronco, dedos y ojos como usualmente se dan como resultado a una autoinoculación a través de una herida en la piel.

Clasificación de Herpes Genital.

Hashido M. Y col., reportan la clasificación del Herpes genital femenino clasificado por Kawana y col. en tres tipos de acuerdo

a cuatro criterios clínicos. 1) Aparición de síntomas, 2) Grado de los síntomas, 3) Oportunidad de la infección, 4) Estado de inmunosupresión.

Consiste en tres subtipos que son:

- Agudo
- Recurrente
- Provocado

El tipo agudo se caracteriza por aparición inicial de síntomas locales severos tales como: dolor, úlceras múltiples o linfadenopatía inguinal, así como también síntomas sistémicos tales como fiebre y malestar general. Por lo general los síntomas en estos casos empiezan de tres a siete días después del contacto sexual.

En el tipo II recurrente aparecen lesiones ulcerativas o vesiculares herpéticas que son recurrentes en una región pequeña delimitada de la vulva con ligeros síntomas.

En el tipo provocado las lesiones herpéticas son inducidas durante o después de un evento inmunosupresivo, tal como la aplicación de hormonas esteroideas, drogas contra el cáncer o irradiación del abdomen.

HERPES NEONATAL.

El herpes neonatal según Greenberg M.S y col., encontraron que la infección primaria neonatal por VHS se contraía por el contacto con lesiones vaginales durante el parto pero datos recientes indican que la mayoría de madres cuyos hijos nacen con VHS primario son portadoras asintomáticas sin lesiones. Estas infecciones neonatales producen viremia e infección diseminada de cerebro, hígado, glándulas suprarrenales y pulmones.

La manera más común de transmisión materno fetal es por medio del contacto directo del feto con las secreciones vaginales infectadas durante el parto. La transferencia pasiva de anticuerpos materna del VHS II pero no del VHS I reduce la transmisión subsecuente y la infección neonatal.

El primer episodio del VHS en la etapa temprana de la gestación puede asociarse a abortos espontáneos.

Según Sapp J.P, el herpes neonatal es una enfermedad poco común en la cual el neonato adquiere la infección durante su

paso a través del conducto vaginal cuando la madre sufre vulvovaginitis herpética. Sin embargo se han notificado casos esporádicos de infección transplacentaria debido al virus.

Riley clasificó en tres grandes categorías la enfermedad neonatal y herpética:

- La enfermedad localizada en piel, ojo y boca.
- Sistema nervioso central con o sin involucrar piel, ojos y boca.
- Enfermedad diseminada.

Complicaciones del Herpes Neonatal:

Meningoencefalitis Herpética

Es una infección caracterizada por fiebre repentina y síntomas de aumento en la presión intracraneal. Se presenta parálisis en diferentes grupos musculares y pueden seguir convulsiones e incluso la muerte.

La infección neonatal aparece los primeros cinco días de vida involucrando piel, ojos y boca y ataca el SNC a los once a veinte días; se debe dar tratamiento antiviral para VHS en el caso temprano de la enfermedad con quimioterapia antiviral agresiva.

Los síntomas de los niños infectados inicialmente son vesículas y lesiones ulcerativas en piel, conjuntivitis o queratitis. Cuando involucra el SNC se manifiesta por pleocitosis y una presentación mas atípica son lesiones herpéticas en dedos, ulceraciones subglóticas con fiebre y deficiencia hepática.

Conjuntivitis Herpética.

Según Burnett la infección del virus del herpes simple del ojo o conjuntivitis herpética ocurre en dos formas; primaria y recurrente y estas pueden ser a la vez superficiales o profundas.

Las infecciones superficiales atacan conjuntiva, córnea o ambas. Se forman en la conjuntiva vesículas y úlceras acompañadas por linfadenopatía periauricular, ataque al estado general y algunas veces estomatitis

Eccema Herpético.

Según Burnett, el eccema herpético o erupción variceliforme de Kapossi ocurre cuando la piel del niño eccematosa se infecta con VHS, presentando fiebre alta desarrolla vesículas grandes en la piel eccematosa que se extienden hasta la piel sana; estas vesículas se presentan de siete a diez días, cuando hay pérdidas grandes de epitelio y deshidratación severa que pueden causar la muerte. Malcom A.L y col., manifiestan que esta enfermedad es una forma epidérmica de la infección herpética superpuesta sobre un eccema preexistente y se caracteriza por presentar lesiones vesiculares difusas en la piel.

Herpes Diseminado del Recién Nacido.

Es una enfermedad relativamente poco común, en la cual el neonato adquiere la infección durante su paso a través del conducto vaginal cuando la madre sufre vulvovaginitis herpética. Sin embargo, se han notificado casos esporádicos de infección trasplacentaria debida al virus. Estos lactantes por lo regular manifiestan la enfermedad durante el cuarto al séptimo día de vida, y muestran una amplia variedad de signos y síntomas de la enfermedad; con pocas excepciones, mueren en general del noveno al duodécimo día de vida. Los pequeños que sobreviven tienen a menudo problemas neurológicos residuales.

PANADIZO HERPÉTICO. HERPES WHITLOW UNA RARA MANIFIESTACIÓN DE LA INFECCIÓN DEL TIPO DE VIRUS HERPES SIMPLE TIPO II.

El panadizo herpético según Sapp, lo definió como una infección primaria o secundaria por herpes simple localizada en las manos o dedos adquirida por contacto directo por una lesión activa o por autoinoculación a partir de lesiones orales o genitales. Las lesiones son vesiculosas o postulosas y están rodeadas por una zona de eritema es muy frecuente el dolor pulsátil, fiebre alta y linfadenopatía del brazo o axila.

CARACTERISTICAS HISTOLOGICAS DEL HERPES TIPO I Y TIPO II

Según Brenner y Horne, establecen la tinción negativa como uno de los puntos que marcan la clasificación del virus.

Tiene tres efectos inmediatos: Las partículas se pueden caracterizar con respecto al tamaño, forma y estructura de la superficie y algunas veces simetría.

El herpes simple fue el primer virus animal en examinarse con esta técnica. Por microfotografías se estableció su simetría icosaedra de la nucleocápside y el número de cápsomeras.

El efecto de la coloración Gram negativa sobre la taxonomía fue inmediata.

Según Sapp y col., describen que durante la etapa prodrómica anterior a la formación de la vesícula, las células epiteliales infectadas acumulan líquido y se hinchan. Esto le da al citoplasma un aspecto vacuolar denominado degeneración vacuolar: las células alteradas muestran degeneración por distensión, que consiste en la marginación de la cromatina y otras contienen característicamente inclusiones intranucleares conocidas como Lipschutz. Las vesículas aparecen cuando la acumulación de edema intracelular e intercelular conduce a la lisis celular, en esta etapa se presentan células epiteliales gigantes multinucleadas.

Las pápulas aparecen en la piel cuando existe exudado y las vesículas se desarrollan cuando las lesiones están formadas principalmente por transudado claro; rara vez se producen pústulas o vesículas sobre las superficies mucosas, porque el epitelio es frágil y se rompe con facilidad dejando una úlcera puntiforme superficial.

Cuando se rompen las vesículas la superficie del tejido se cubre del exudado de fibrina, leucocitos polimorfonucleares y células multinucleadas, células degeneradas, las células sanan por proliferación epitelial periférica.

Con microscopía de luz, se observan las vesículas epitelial llenas de líquido intacto que contiene exudado, células inflamatorias y pueden existir algunas células epiteliales infectadas con virus. Estas características pueden encontrarse con facilidad en la preparación citológica e indican la

presencia de una infección por virus herpes, lo ideal es realizar una biopsia de forma excisional en una vesícula intacta, pueden observarse los efectos citopáticos víricos como degeneración vacuolar, células epiteliales multinucleadas e inclusiones nucleares anteriormente nombradas, en los cortes de tejido teñidos con hematoxilina y eosina (H & E) de rutina, las tinciones inmunológicas que utilizan anticuerpos monoclonales aplicadas a cortes de tejido fijados puede emplearse para identificar tipos y subtipos específicos del virus del herpes, de cualquier manera estos hallazgos no son únicos para herpes virus simplex porque otros herpes virus producen cambios tisulares similares. En el aspecto morfológico no puede diferenciarse el virus herpes tipo I y herpes tipo II, o de la infección por herpes Zoster.

MEDIOS DE DIAGNOSTICO DE LA PATOLOGIA

Según Shafer W G. y col., Burnett G W., Sapp Philip J. ,Riley, las pruebas de laboratorio que se requieren son: el aislamiento del virus de la lesión, el cultivo de tejido o de animal, los procedimientos serológicos y la demostración de un cuadro histopatológico característico, las biopsias, la coloración inmunofluorescentes de los frotis, las impresiones o secreciones criostáticas en proteínas de virus herpes simple, el frotis histológico y las técnicas de la inmunoperoxidasa.

- Los procedimientos de aislación animal consisten en transferir el líquido de la sangre o del tejido de la lesión sospechosa a la córnea de conejo escarificada, si el herpes virus simplex está presente se determina una lesión queratítica, inoculación intracerebral o intraperitoneal de Hamsters, cobayos o ratones pueden causar aumento en los títulos de anticuerpos indicando así la presencia de infección con herpes virus simple.
- Los procedimientos serológicos son pruebas indirectas en la cual se

examinan muestras de sangre para detectar en el suero los niveles de anticuerpos contra los antígenos víricos específicos. Jacob Amir y col., la medida de títulos de anticuerpos en especímenes séricos convalecientes o agudos, es el una forma de conocer si una infección por VHS ha ocurrido.El espécimen sérico agudo se obtiene en los tres primeros días de la infección y un espécimen convaleciente es tomado un mes después..El cuadro hemático de rutina muestra leucocitosis, con un aumento considerable de los linfocitos.

- En la prueba de frotis citológica, la muestra se obtiene mediante punción de una vesícula intacta y expresión de líquido vesiculoso (ampollosa). Los frotis se tiñen con los colorantes de Giemsa, Wright o Papanicolaou
- El cultivo y neutralización de un virus en cultivo de tejidos es el método más positivo de identificación con 100% de especificidad y sensibilidad , que puede convertirse en positivo después de 2 a 3 días de inoculación.Este proceso puede acortarse a 18 o 24 horas, cuando se combina el cultivo viral con la detección de antígenos. El amnios humano y el riñón primario de conejo son sensibles a HSV, pero también se ha utilizado la membrana coreoalantoica de embriones de apoyo.
- En los títulos de anticuerpos fluorescentes, la muestra consiste en frotis o suspensiones de células teñidas con anticuerpos contra los antígenos de VHS I y VHS II, estos anticuerpos están marcados con un colorante fluorescente visible al microscopio o con instrumentos espectroscópicos, los datos concluyentes de infección primaria por HSV incluyen pruebas para anticuerpos neutralizante o fijador de complemento en sueros de las etapas aguda y de convalecencia. También se puede hacer un ELISA con una sensibilidad del 70 al 90%.El test serológico de western blot o PCR es la prueba más superior para detectar HSV-1 y HSV-2, es una prueba costosa y no siempre esta al alcance en centros diferentes a los de investigación.

TRATAMIENTO PARA EL HERPES TIPO I Y TIPO II

Hasta hace pocos años no era mucho lo que se podía hacer frente a las infecciones ocasionadas por el VHS I y VHS II. En la actualidad se dispone de varios agentes quimioterapéuticos y virales específicos para emplearse bajo ciertas condiciones y en ciertas infecciones por virus del herpes simple.

Los más importantes son: El aciclovir (9- (2 hidroxietoximetil) guanina) vidarabina (arabinoside de adenina); idoxuridina (5-yodo-2-deoxiuridina). Sin embargo, estos solo se deben usar de acuerdo con las indicaciones prescritas y no son medicamentos curativos para esta enfermedad.

En cuanto al tratamiento sintomático se incluye en la gingivoestomatitis herpética aguda, enjuagues orales y antisépticos locales que han resultado ser útiles para prevenir dolor, mientras que los antibióticos de amplio espectro se pueden usar para prevenir infecciones bacterianas secundarias.

Tratamiento del virus del herpes simple tipo I.

Según Débora F Kimberlin, Spotswood L. Spruance, Md; Ted L. Rea Md, el tratamiento de la gingivoestomatitis herpética primaria aguda dependerá de la severidad y estadio de la infección. El uso de aciclovir no es adecuado cuando las lesiones se encuentran en fase de curación.

El manejo sintomático se orienta a eliminar molestias y fiebre, por lo que se sugiere indicar dieta blanda y adecuada hidratación. Vacunas de herpes virus vivas y muestras se han producido para profilaxis, pero no se han obtenido buenos resultados.

Se aconseja un tratamiento profiláctico de antivirales orales para aquellos pacientes que tienen historia de herpes asociado a eritema multiforme, pacientes con episodios recurrentes frecuentes, pacientes que van exponerse al sol o estrés; a los que se van a someter a procedimientos faciales con químicos o abrasivos con fines cosméticos; los que se van a someter a cirugía de ganglio trigémino para aliviar un tic y dolor

y personas que en general quieran mejorar su apariencia física.

El aciclovir actúa como un inhibidor competitivo del DNA polimerasa del HSV y es un finalizador de la cadena del DNA, se puede administrar en dosis de 10 a 15 miligramos (mg) sobre kilogramo (Kg.) cada 8 horas intravenoso. Otro uso potencial del aciclovir es para suprimir las lesiones recurrentes durante el embarazo así como también se utiliza de igual manera en pacientes no embarazadas.

Para pacientes con recurrencias frecuentes y severas pueden tomar dos veces al día 400 mg y así suprimen la frecuencia del herpes labial en un 50% a 78%.

El Valaciclovir en forma oral fue aprobado en una dosis de 1000 mg.(suspensión) tres veces al día durante siete días para el tratamiento del herpes zoster. La presentación tópica del penciclovir se aconseja en pacientes que presentan herpes labial, los pacientes que inician un tratamiento con penciclovir crema experimentan una mejoría significativa en la cicatrización de la lesión y la resolución del dolor.

El penciclovir trifosfato intracelular se retiene in vitro dentro de la célula infectada de VHS por 10 a 20 horas comparadas con 0,7 a 1 hora del aciclovir.

La idoxuridine, trifluride y la viradavina son preparaciones oftálmicas utilizadas para la queratitis herpética y la queraconjuntivitis herpética.

El tratamiento del herpes labial con idoxuridine tópico en dimetil oxido de sulfato acelera la cicatrización y la resolución del dolor comparado con otras soluciones.

Horwitz y col., afirman que el urasil sorivudina presenta una actividad similar al aciclovir contra el HSV I pero con una menor actividad contra el HSV II; no ha sido aprobado por la supresión potencial de la médula ósea cuando se usa en combinación con el 5- fluorourasil o compuestos relacionados.

El aciclovir por vía bucal es eficaz para prevenir recurrencias, pero no debe utilizarse en una enfermedad ocasional o leve.

El tratamiento de la gingivoestomatitis herpética aguda dependerá de la severidad y el estadio de la infección. Sólo en pacientes

con lesiones tempranas o muy extensas se justifica el empleo de aciclovir.

TRATAMIENTO PARA EL HERPES SIMPLE TIPO I.

En herpes intrabucal recurrente con lesiones persistentes por más de un mes es útil prescribir un esteroide tópico, para reducir la reacción inflamatoria post-herpética y acelerar la curación, como el ungüento de fluocinonida aplicado cuatro veces al día hasta la resolución del cuadro. En pacientes inmunosuprimidos se recomienda utilizar de 400 a 800 mg de aciclovir cinco veces al día. (Tabla 1)

SUBTIPO	MEDICAMENTO	DOSIS
GINGIVOESTOMATITIS HERPÉTICA	-Mezclar en partes iguales: Lidocaína viscosa, Hidróxido de Mg o de Al, Clorhidrato de difenhidramina y aciclovir crema al 5%. -Paliativo: Antipiréticos, analgésicos tópicos y V.O., Clorhexidina al 2% y/o Yodopovidona. -Aceite de girasol ozonizado.	Realizar enjuagues C/ 2 horas por 2 minutos por 5 días previa curación profesional: -Limpiar las lesiones con solución fisiológica. -Realizar una limpieza con antisépticos puros. -Aplicar el medicamento. -Cubrir con gaza estéril / 5 minutos. Aplicar 2 veces por día previa higienización.
HERPES LABIAL.	Aciclovir Aciclovir crema . Penciclovir.	200mgrs.V.O.C/4horas. 6 veces al día por 10 días. Niños: 5mgrs/kg. v.o. c/4horas. 6 veces al día por 7 a 10 días. aplicar 3 veces al día. Crema al 1% cada 2 horas por 4 días.
HERPES INTRAORAL	-Buena higiene intrabucal. -Pacientes inmunosuprimidos administrar Aciclovir.	400 a 800 mgrs . 5 veces al día.

Tratamiento del virus del herpes simple tipo II.

Para pacientes con recurrencias frecuentes y severas pueden tomar 2 veces al día 400mg.

Y así suprimen la frecuencia del herpes genital en un 80% a 90%.

Se aprobó el Valaciclovir para herpes genital recurrente en dosis de 1000mg 2 veces al día por 10 días. Recientemente se aprobó el uso de Valaciclovir para la supresión de herpes genital recurrente en dosis de 500mg. 1 vez al día.

El Famciclovir que se metaboliza a Penciclovir, también puede utilizarse para tratar HSV genital, su dosis es de 250mg. a 500mg, cada 8 horas.

TRATAMIENTO DEL HERPES SIMPLE TIPO II.

SUBTIPO	MEDICAMENTO	DOSIS
HERPES SIMPLE TIPO II	Aciclovir. Valaciclovir. Famciclovir.	400 mgrs 2 veces al día. 1000 mgrs 2 veces al día por 10 días. 250 a 500 mgrs cada 8 horas

Tratamiento para el herpes Neonatal.

De acuerdo con el trabajo de Laura Riley, el tratamiento incluye terapia antiviral bien sea con Acyclovir o Vidarabine.

Estudios farmacocinéticos del uso prolongado del Aciclovir durante el embarazo muestran una alta concentración en el líquido amniótico, pero no se acumula en el feto, esto es con dosis de 400mg. Cada 8 horas, siendo así el Aciclovir un antiviral seguro durante el embarazo.

El Valaciclovir es una prodroga del Aciclovir que se absorbe completamente y se hidroliza más rápido que el Aciclovir en la pared intestinal y en el hígado. Su dosis es de 1000 mgrs cada 12 horas y su toxicidad es parecida a la del Acyclovir. Esta droga tiene una biodisponibilidad 5 veces mayor que la del Aciclovir oral, si se usa en dosis significativamente elevadas puede causar una nefrotoxicidad reversible.

MEDIOS DE PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD

Según Carmona L. y col., Riley, afirman que es importante alertar al personal odontológico y médico, para que eviten el contacto directo con las lesiones y secreciones potencialmente infectantes, adoptando las medidas de bioseguridad (guantes, tapabocas, batas, gorros y otros).

Los pacientes con lesiones herpéticas extensas deben ser aislados y no ser atendidos en consultorios odontológicos de rutina; solo se atenderán urgencias (hemorragias y dolor) en consultorios especializados y adecuados para este fin

CONCLUSIONES

- La etiología de la enfermedad del herpes simple, es el virus del herpes simple el cual es miembro de la familia Herpesviridae y esta familia tiene subclasificaciones como son Alfa herpesviridae, Beta herpesviridae y Gamma herpesviridae. El HSV-1 y HSV-2 pertenecen a la subfamilia Alfa herpesviridae y al gen simplexvirus.
- Las manifestaciones clínicas del herpes simple tipo I son la gingivostomatitis herpética primaria aguda, herpes oral recidivante, herpes intraoral recidivante, herpes labial. Uno o dos días después de los signos prodrómicos, aparecen en la mucosa bucal vesículas pequeñas de pared delgada, rodeadas por una base inflamatoria que se rompen pronto y dejan úlceras discretas, redondas y superficies que cubren toda la mucosa.
- Las manifestaciones clínicas del Herpes simple Tipo II son las vesículas que se llenan de líquido, se edematizan, se rompen y se ulceran dejando una zona costrosa a

nivel de mucosa de genitales, que cicatriza entre 7 y 15 días.

- El virus del herpes simple al ser examinado

histológicamente, muestra estructuras eosinófilas ovoides homogéneas presentes en el núcleo las cuales tienden a desplazar al nucleólo y a la cromatina nuclear. El desplazamiento de la cromatina muestra una forma icosaedral, una cápsula y gran número de capsómeros, con cambios a nivel de cromatina, citoplasma y desplazamiento del nucleólo generando pápulas y vesículas en piel.

- Para realizar el diagnóstico de la enfermedad del Herpes simple se hace clínicamente y para comprobarla, es indispensable realizar los estudios de pruebas de cultivo, exámenes serológicos, biopsia de la lesión, citología, estudios de anticuerpos fluorescentes, pruebas de Elisa y PCR.
- El principal medicamento usado para tratar el Herpes tipo I y tipo II y todas sus manifestaciones es el aciclovir en todas sus presentaciones, sin embargo, el beneficio clínico reconocido es cuando se inicia el tratamiento en la etapa temprana de la enfermedad, porque cuando se inicia en la etapa prolongada ya no es tan efectivo el tratamiento. También se utiliza, Penciclovir, el Famciclovir, Valaciclovir y agentes paliativos.

Se recomienda usar terapia profiláctica de fármacos antivirales, en aquellos pacientes con historia de herpes recurrente y aquellos a los que se van a exponer a factores predisponentes tales como estrés, luz solar, etc.

- Es importante alertar al personal odontológico y médico, para que eviten el contacto directo con las lesiones y secreciones potencialmente infectantes, adoptando las medidas de bioseguridad (guantes, tapabocas,

batas, gorros y otros). No existen vacunas aprobadas para los casos de herpes tipo I y tipo II sin embargo se encuentran en estudio.

BIBLIOGRAFIA

Amir, Jacob, Harel Liora, et al. Treatment of herpes simplex: gingivostomatitis with acyclovir in children: A randomized double blind placebo controlled study. *Bn.J* Vol 314. 1997.

Burnett G.W. microbiología y enfermedades infecciosas. 1ra ed. edit Limusa. pág 808-14. 1986

Carmona L Marta. Carbonell M. Lesiones ulcerativas de los tejidos blandos de la boca. Guías de práctica clínica basadas en la evidencia. 1 ed. manizalez. pág 43. 1998

Corey L. First episode recurrent and asymptomatic herpes simplex infections *J.AM Acad dermatol* 18: 169-172. 1988

Egan L.J, Bilander J. Agerter D. Herpetic Whitlow: una rara manifestación de la infección del virus del herpes simple tipo II. *Revista clinical infections disease*. Chicago vol.26 pág 196-7. 1998

Evans, Tanya and Tyring S. advances in antiviral therapy in dermatologic. *Dermatologic clinics*. Vol 16, num 2 april 1998.

Field E. et al. recurrent aphthous ulceration in children- a review *internal journal of pediatric dentistry*. 2: 1-10. 1992.

Field B, Knipe, D. *Virology* second edition. edit by raven press, New York 1990.

Greenberg M. Lesiones ulcerosas vesiculares y ampollares. *Medicina bucal de Burket*. edit Mc Graw Hill. México 1996.

Horwitz E. y col. A clinical evaluation of a novel liposomal carnal for aciclovir in the topical treatment of recurrent herpes labialis. *Oral sur. Oral med. Oral patol. oral radiol endod* 87: 700-5. 1999.

Karádi, I. Karpati S. Romics L. La aspirina en el manejo de la infección del virus del herpes simple recurrente. *Revista Annals of internal medicine*. vol 128, num 8 págs 696-7. Budapest. Abril 1998.

Kimberlin Debora F y col. Pharmacokinetics of oral valacyclovir and acyclovir in late pregnancy. *AM J. Obstet gynecol*. 179: 846-51. 1998.

Kappler P. E y cols. Herpes simplex virus. *intervirology* 40: 62-71. 1997.

Madoka Hashido y col. Prevalence of herpes simplex virus type 1 and 2. specific antibodies

among de acute, recurrent and provoked types of female genital herpes. microbiologic. Immunol 41(10) 823-827. 1997.

Malcom A. L Brightman V.Greenberg MS Medicina Bucal de Burket. Diagnóstico y tratamiento .9na edición pág 11-17. edit Mc Graw Hill. 1996.

Manzella j. Covilled J et al. an Out Break of herpes simplex virus type 1. Gingivoestomatitis in a dental hygienic practic. Jama 252: 2021-2022. 1984.

Martinez Mercedes : Facultad de ciencias básicas. Microbiología edit. Unaid Santafé de Bogotá. 1998.

Molano E. Pablo. Herpes simple tipo I en periodoncia. Rev. estomatología. vol 6 num 1. 1996.

Raig. S Miller DMD. Viral infection in the immunocompetent patients. Dermatol clicins. Vol 14 num 2:225-241. 1996.

Reid R.T Pelczar, m. Microbiología edit. Mc Graw Hill. 4ed. 1982.

Riley L. Herpes simplex virus. Seminars in peinathologic Vol 22 nim 4. 1998.

Sabrial Leal M. Patogenia de la infección por virus herpes simple. Cap.2 1996.

Safer W.G. Levy B.M. Tratado de patología bucal. 4ed. págs 368-80.Nueva editorial interamericana. México 1983.

Sapp J. P eversole. Patología oral y maxilofacial contemporánea. Edit Harcourt Brace. Madrid España págs 197-203. 1998.

Scott D.A y col. Oral sheddin of herpes simplex virus type 1: a review. Of Oral pathologic and medicine 26: 441- 7. 1997.

Spruance y col. Penciclovir. Cream for treatment of herpes simplex labialis. Jama. May 7. Vol 277 num 17. 1997.

Summa, Edit 119 May 1997.

Wutzler P. Antiviral therapy of herpes simplex and varicella zoster virus infections. Intervirology 40: 343-356. 1997.