

TRATAMIENTO DEL HERPES GENITAL CON INTERFERÓN ALFA-2b

E.A. GRANADOS LOARCA*, E.A. ESTRADA BARRONDO**

*Servicio de Urología. Clínica y Hospital de Especialidades de Occidente. Quetzaltenango, Guatemala.

**División Oncológica y Biotecnología (Schering-Plough). Guatemala.

PALABRAS CLAVE:

Herpes genital. Tratamiento. Interferón alfa-2b.

KEY WORDS:

Genital herpes. Treatment. Interferon alpha-2b.

Actas Urol Esp. 24 (5): 388-392, 2000

RESUMEN

OBJETIVO: Evaluar la eficacia y la seguridad del Interferón alfa-2b, en el tratamiento del herpes genital.

PACIENTES: 75 pacientes se sometieron a tratamiento con Interferón alfa-2b, 41 hombres (4 homosexuales) y 34 mujeres. El rango de edad osciló entre 18-44 años. Se evaluó la clínica y las recurrencias. La dosis de Interferón que se utilizó fue de 10 millones/semana intradérmico por 4 a 12 semanas.

RESULTADOS: El Interferón causó un efecto de mejoría en los síntomas y las recurrencias se presentaron en 17 casos (22,6%). El promedio de recurrencias fue de 1,4 episodios por año.

CONCLUSIONES: El Interferón alfa-2b, disminuye los síntomas, las recurrencias en tiempo y número. Permite en las mujeres embarazadas ya tratadas la posibilidad de parto normal.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To evaluate the efficacy and safety of the alfa-2b Interferon in the treatment of genital herpes.

METHODS: 75 patients were treated with alfa-2b Interferon, 41 males (4 homosexuals) and 34 females, age range between 18 and 44 years. The symptom and recurrences were evaluated. The Interferon was administered at 10 million/week intradermic during 4 to 12 weeks.

RESULTS: The Interferon causes improvement in the symptoms and the recurrences were presented in 17 cases (22,6%). The mean in recurrences was 1,4 episodes per year.

CONCLUSIONS: The alpha-2b Interferon lowers the symptoms, the recurrences in time and number. Allows pregnant women that have been treated to have a normal delivery.

La infección de Herpes Genital se le debe dar la debida importancia en salud pública por sus implicaciones física y psicosexuales, y por su rara pero devastadora diseminación en el neonato^{1,2}. Además el virus del herpes simple (VHS) puede ocasionar reacciones graves y amenazadoras en la vida en personas inmunocomprometidas,

como lo es el caso de personas con SIDA^{1,3}. En su tratamiento se han utilizado múltiples fármacos con distintos resultados³⁻⁶, que no evitan el apareamiento de las recurrencias y de nuevos casos. Se presenta los efectos satisfactorios del Interferón alfa-2b en el herpes genital en 75 pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Setenta y cinco pacientes con Herpes Genital se sometieron a tratamiento con Interferón alfa-2b, 41 hombres (4 homosexuales), y 34 mujeres, el rango de edad osciló entre 18 y 44 años (media 24,5). En la Tablas I y II, se observa la clínica de los pacientes de sexo masculino y femenino, la presencia de vesículas y el dolor en las mismas, la disuria, y la descarga uretral y/o vaginal fueron los más frecuentes.

Se consideró que 21 varones y 20 mujeres, acudieron con infección primaria debido a la falta de antecedentes de infección, y a que las pruebas serológicas IgG fueron negativas, 20 varones y 14 mujeres tuvieron positivo el serotipo IgM. El diagnóstico se efectuó por la clínica en 10 varones, y en 10 mujeres, ya que las pruebas serológicas fueron negativas. En la Tabla III, se presentan las pruebas serológicas, donde las titulaciones oscilaron entre 1,16 a 1,64 (ELISA).

La duración media de las lesiones osciló entre 5 y 35 días (media 12 días varón, y 14 días en la mujer).

Los frotos obtenidos de las lesiones genitales tenidas mediante la técnica de Papanicolaou fueron positivas en 8/17 varones, y en 13/20 mujeres, donde se pudo demostrar células gigantes multinucleadas características de infección por

TABLA I
CLÍNICA DEL HERPES GENITAL EN VARONES

Síntomas y signos	Número	%
<i>Sistémico:</i>		
Malestar general	18	43,9
Mialgias	16	39,0
Adenopatía inguinal	12	29,2
Fiebre	10	24,4
Irritabilidad	8	19,5
Síntomas prostáticos (Prostatitis)	8	19,5
Adenopatía cervical	5	12,2
Cefalea	5	12,5
Parestesias	4	9,7
<i>Sexuales:</i>		
Vesículas genitales externos	31	75,6
Dolor a nivel de genitales	30	73,1
Ardor en el meato uretral	26	63,1
Úlceras y/o costras genitales	10	24,4
Dolor anorectal	3	7,3
Descarga anorectal	1	2,4
Constipación	1	2,4

TABLA II
CLÍNICA DEL HERPES GENITAL EN MUJERES

Síntomas y signos	Número	%
<i>Sistémico:</i>		
Mialgias	12	35,3
Malestar general	10	29,4
Irritabilidad	10	29,4
Adenopatía inguinal	4	11,7
Fiebre	3	8,8
Parestesias	3	8,8
Cefalea	2	5,8
Adenopatía cervical	1	2,9
<i>Sexuales:</i>		
Descarga uretra y/o vaginal	31	91,1
Disuria	30	88,2
Vesículas genitales	24	70,5
Externas y/o internas		
Envolvimiento del cérvix	18	52,4
Vesículas perianales	10	29,4
Dolor anorectal	7	20,5
Úlceras y/o costras genitales	4	11,7
Constipación	4	11,7
Descarga anorectal	2	5,8

TABLA III
PRUEBAS SEROLÓGICAS

	Hombres 41	Mujeres 34
VHS-1 y VHS-2 positivo	5	6
VHS-1 positivo	7	4
VHS-2 positivo	18	14
VHS-1 y/o VHS-2 negativos	11	10
IgG (-) IgM (-)	11	10
IgG (-) IgM (+)	10	10
IgG (+) IgM (-)	10	7
IgG (+) IgM (+)	10	7

VHS = Virus Herpes Simple

VHS. En ninguno se efectuó cultivo de los tejidos y mucosas. En todos se practicó HIV y en todos fue negativo.

El tratamiento que se utilizó fue Interferón alfa-2b, 10 millones/semana intradérmico a nivel de los muslos, dividido en 3 dosis que se administraban lunes, miércoles y viernes por 4 a 12 semanas (Fig. 1).

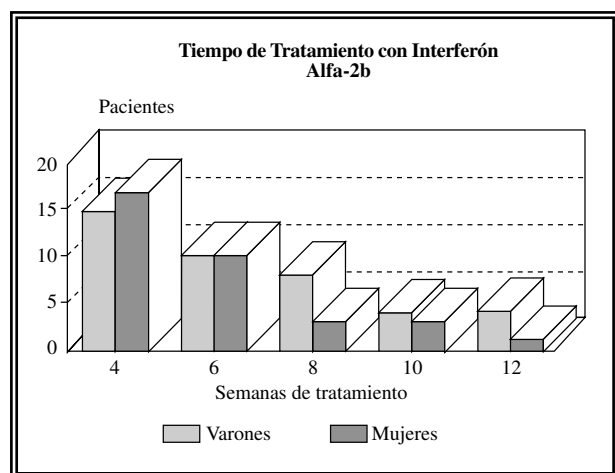


FIGURA 1

RESULTADOS

Los efectos del Interferón alfa-2b, sobre la clínica en el varón y en la mujer se presenta en la Tabla IV, donde se observa que todos los pacientes mejoraron respecto a sus síntomas, persistiendo el dolor a nivel de los genitales en 2/24 varones, y en 2/14 mujeres; 10/18 varones, y 3/10 mujeres informaron malestar general; 14/16 varones, y 11/12 mujeres refirieron mialgias, las cuales se atribuyeron al Interferón, el tratamiento antigripal disminuyó estas molestias. La adenopatía cervical y la inguinal desaparecieron a las 3 y 2 semanas de tratamiento respectivamente; 2/8 pacientes a quienes se les diagnosticó prostatitis por VHS, manifestaron menos molestias. La retención urinaria de las 2 mujeres, desapareció con 2 semanas de tratamiento.

TABLA IV

EFFECTO DEL INTERFERÓN SOBRE LOS SÍNTOMAS DEL HERPES GENITAL

Síntomas y signos	Varón y mujer
Desaparecieron en todos los pacientes	Vesículas genital y perianal Úlceras y costras. Constipación Dolor y descarga anorectal, fiebre, cefaleas, parestias Adenopatía cervical a las 3 semanas, y la inguinal a las 2 semanas ♂ Impotencia ♀ Envolvimiento cérvix ♀ Retención urinaria
Persistieron	Dolor genital 2/24 ♂ 2/14 ♀ Malestar 10/18 ♂ 3/10 ♀ Mialgias 14/16 ♂ 11/12 ♀ ♂ Prostatitis 2/8 casos

Los pacientes serotipos positivos se negativizaron entre las 4 y 6 semanas. 4 mujeres se embarazaron después de 6 meses del tratamiento, se les practicó controles en el transcurso del embarazo y siempre fueron negativos, lo que permitió que sus partos fueran normales.

Entre los efectos secundarios del Interferón lo que más se manifestó fueron cuadros parecidos a los gripales, mialgias, malestar general, escalofríos, que con tratamiento antigripal mejoraron. 30 pacientes después de la tercera semana de tratamiento ya no presentaron molestias gripales.

El seguimiento osciló entre 6 y 38 meses. Las recurrencias de infección después del tratamiento con Interferón se presentaron en 17 casos (22,6%), en 4 casos dentro de los 12 meses. El promedio de recurrencias fue de 1,4 episodios por año.

DISCUSIÓN

El herpes genital es una de las enfermedades de transmisión sexual (ETS) de más prevalencia, causada por un virus de doble cadena de DNA, cubierto por una capa llamada capsida^{1,7,8}.

La exposición a las superficies mucosas o abrasionadas, permite la entrada del virus e iniciar la replicación en la epidermis y dermis, y se incorpora a las terminaciones nerviosas sensoriales con receptores virales especiales^{1,8}.

En el humano el tiempo de inoculación del virus en el tejido periférico y la diseminación del virus a los ganglios es desconocida. Se conoce que se transmite por medio de contacto físico íntimo con alguna persona que esté diseminando el virus. El contacto puede ser de genital a genital, boca genital, genital a anal o buco anal^{1,2,6}.

La infección por VHS se transmite por dos serotipos distintos bien reconocidos: el tipo 1 que usualmente se aísla en el labio, cara, ojos y en el cerebro; y el tipo 2 en lesiones genitales y en tejidos del recién nacido^{1,2}. Ambos serotipos se pueden aislar, y afectar piel, dedos, vísceras (perihematitis), mucosas de la región perirrectal, orofacial, ojos, genitales⁶ (puede causar endometritis con salpingitis en mujeres, y prostatitis en hombres⁹), sistema nervioso central y periférico (encefalitis, meningitis)^{1,2,10}.

La incidencia del herpes genital simple se ha incrementado en países industrializados, donde es la ETS ulcerativa más frecuente^{1,7,8}. La población

se ve más afectada en la tercera década, es más frecuente en la mujer, raza negra 64%, y en gente de niveles socioeconómicos bajos^{2,11,12}.

La prevalencia de la infección por VHS-2 genital, es difícil determinarla debido a que un gran número de casos son subclínicos, y por las limitaciones de las pruebas serológicas de anticuerpos. Johnson y cols.¹¹, informaron que la prevalencia es mínima en el grupo menor de 15 años, y de un 20,2% en grupos de 30-44 años.

Nosotros utilizamos la clínica para hacer el diagnóstico en los casos en que las pruebas serológicas fueron negativas, ya que la infección genital por VHS se caracteriza por vesículas pequeñas con eritema en la base en genitales internos y externos, las cuales suelen ocasionar dolor, seguido por ulceración y contraste. La descarga mucoide y clara uretral o vaginal acompañada de disuria y frecuencia urinaria, nos indica uretritis por VHS. La adenopatía cervical y/o inguinal suele aparecer durante la segunda y tercera semanas^{2,10}.

El envolvimiento del cérvix y uretra se ve en más del 80% de mujeres¹⁰. Las características clínicas son iguales con los 2 serotipos de herpes. En las personas que no han tenido contacto con el virus el episodio es más grave, que en aquellas que tienen anticuerpos VHS preexistentes¹.

La infección rectal o perianal por los VHS-1 y 2, se ha incrementado. Es la causa más común de proctitis no gonococcica en hombres sexualmente activos². La proctitis es usualmente vista en homosexuales, en hombres y mujeres heterosexuales con relaciones anorectales. Los síntomas de la proctitis incluye dolor anorectal, descarga anorectal, tenesmo y constipación¹⁰.

Nosotros utilizamos en el diagnóstico del herpes genital la determinación de títulos de anticuerpos séricos, los cuales suelen ser positivos en el 50%⁸; lo cual nos fue útil para determinar si existía ya contacto con la infección. Las pruebas serológicas tipo específico VHS-1 o VHS-2 ELISA, no son los métodos más efectivos para distinguir entre VHS-1 y VHS-2, pero son útiles en la detección de los anticuerpos tipo específicos del VHS¹. Las pruebas serológicas son útiles para documentar infección primaria, aunque no tienen papel en el diagnóstico de infección por herpes recurrente¹¹.

Los frotos obtenidos de las lesiones genitales y teñidas mediante la técnica de Papanicolaou o Wright-Giemsa, puede ayudarnos en el diagnóstico ya que se demuestran células gigantes multinucleadas características de infección VHS². Nosotros la utilizamos a pesar de que no es un buen método de diagnóstico, ya que no es específica del herpes genital y no distingue entre VHS-1 y VHS-2.

Desafortunadamente no se efectuó cultivos de los tejidos o mucosas debido a la escasez de medios en nuestro país, pero hay que recordar que el cultivo no es 100% diagnóstico, y que muchos de los medios de cultivo que existen en el comercio no son suficientes para hacer el diagnóstico y/o hacer la diferencia entre VHS-1 y VHS-2. Corey y Spear⁷, Rooney y cols.⁸, aislaron el VHS en el cérvix en un 1,6-8% de mujeres y en un 0,3-5,4% de hombres en clínicas de enfermedades de transmisión sexual, y en el 0,5-1,5% en clínicas ginecológicas privadas. Existen otros factores que influyen en que se aisle el VHS como: es más frecuente cultivar el VHS en lesiones que en secreciones salivares o del tracto genital⁷. El virus del VHS se aísla de las vesículas activas en el 90%, en las lesiones posturales en el 87%, y en úlceras en el 70%².

Respecto al tratamiento de la infección del herpes genital, se ha utilizado el aciclovir el cual potencialmente ha alterado la historia natural y la epidemiología de herpes genital^{2,3,5,10}. El discontinuar el aciclovir en el tratamiento del herpes puede hacer que reaparezca.

Existen otras alternativas tales como el ácido retinoico¹³, la vidarbina⁵, el ganciclovir, el valaciclovir, y el foscarnet. Erlich y cols.³ informaron que el famciclovir y el valaciclovir son superiores al aciclovir. La activación de los linfocitos L, macrófagos, la producción de fibroblastos, y la regulación de las células natural Killer (células asesinas) y de las células T citotóxicas e inducción de citoquinas causado por el Interferón; así como su acción sobre la membrana celular, juegan un papel importante en la defensa del huésped contra las infecciones por el VHS a pesar de que sus efectos son indirectos. Por eso se utilizó el Interferón^{2,3,7,14}.

El Interferón fue la primera linfokina de uso clínico. Es una glicoproteína, que en su sustancia biológica inhibe la replicación viral. Se obtiene de la *Escherichia coli*.

El uso del Interferón antes del embarazo en pacientes con herpes genital puede proteger al feto de la posible infección intraútero¹⁵.

Desafortunadamente no se pudo hacer el estudio a doble ciego comparado con placebo, por lo que comparamos nuestras recurrencias con otras series^{1,2,12}, observando que con el Interferón se disminuyó los episodios de recurrencias por año.

Creemos conveniente darle importancia a la diseminación del herpes genital ya que la diseminación de la enfermedad puede ocurrir cuando las parejas tienen recurrencia clínica, o de manera asintomática, es decir no tienen enfermedad clínica^{1,8}. No hay que olvidar que la mayoría de las mujeres son asintomáticas; y que sólo el 13-31% de las personas con anticuerpos VHS-2 tiene síntomas o signos genitales. Mertz y cols.¹⁶ observaron que el 62% de las personas no están conscientes de que tienen la infección. Y aún no se sabe el valor de los condones y espermaticidas masculinos y femeninos en la prevención del VHS.

CONCLUSIONES

EL Interferón alfa-2b, disminuye los síntomas y los efectos del herpes genital, disminuye las recurrencias en tiempo y número. Permite en las mujeres embarazadas ya tratadas la posibilidad de parto normal.

REFERENCIAS

1. MINDEL A: Herpes genital: la epidemia olvidada. (En) herpes. *Revista de IHMF* 1994; **1** (2): 34-38.
2. SMITH MA, SINGER C: Sexually transmitted viruses other than HIV and papillomavirus. *Urol Clin N Am* 1992; **19** (1): 47-51.
3. ERLICH KS, MILLS J, CHATIS P, MERTZ GJ, BUSCH DF, FOLLANSVEE SE, GRANT RM, CRUMPACKER CS: Acyclovir-resistant herpes simplex virus infections in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1989; **320** (5): 293-296.
4. BODSWORTH NJ, CROOKS RJ, BORELI S, VAJLS-GAARD G, PAAVONEN J, WORM AM, UEXKULL N, ESMANN J, STRAND A, INGAMILLS AJ, GIBB A: Valaciclovir versus aciclovir in patient initiated treatment of recurrent genital herpes: a randomized, double blind clinical trial. International valaciclovir HSV study group. *Genitourin Med* 1987; **73** (2): 110-116.
5. CHATIS PA, MILLER CH, SCHRAGER LE, CRUMPACKER CS: Successful treatment with foscarnet in acyclovir-resistant mucocutaneous infection with herpes simplex virus in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1989; **320** (5): 297-300.
6. ERLICH KS: Management of herpes simplex and varicella-zoster virus infections. *West J Med* 1987; **166** (3): 211-215.
7. COREY L, SPEAR PG: Infections with herpes simplex viruses. *N Engl J Med* 1986; **314** (11): 686-691.
8. ROONEY JF, FELSER JM, OSTROVE JM, STRAUSS SE: Acquisition of genital herpes from an asymptomatic sexual partner. *N Engl J Med* 1986; **314** (24): 1.561-1.564.
9. MORRISSEAU PM, PHILLIPS CA, LEADBETTER GW: Viral prostatitis. *J Urol* 1970; **103**: 767-769.
10. COREY L, SPEAR PG: Infections with herpes simplex viruses. *N Engl J Med* 1986; **314** (12): 749-757.
11. JOHNSON RE, NAHMIAS AJ, MAGDER LS, LEE FK, BROOKS CA, SNOWDEN CB: A seroepidemiologic survey of the prevalence of herpes simplex virus type 2 infection in the United States. *N Engl J Med* 1997; **321** (1): 7-12.
12. LAFFERTY ME, COOMS RW, BENEDETTI J, CRITCHLOW C, COREY L: Recurrences after oral and genital herpes simplex virus infection. *N Engl J Med* 1987; **316**: 1.444-1.449.
13. ISAACS CE, KASCSAK R, PULLARKT RK, XU W, SCHNEDMAN K: Inhibition of herpes simplex virus replication by retionic acid. *Antiviral Res* 1997; **33** (2): 117-127.
14. POSAVAD CM, KOELLE DM, COREY L: High frequency of CD8+cytotoxic T-lymphocyte precursors specific for herpes simplex viruses in persons with genital herpes. *J Virol* 1996; **70** (11): 8.165-8.168.
15. ZDRAVKOVIC M, KNUDSEN HJ, LIU X, HAGER H, ZACHAR V, ABOAGYE-MATHIESEN G, EBBESEN P: High interferon alpha levels in placenta, maternal, and cord blood suggest a protective effect against intrauterine herpes simplex virus infection. *J Med Virol* 1996; **51** (3): 210-213.
16. MERTZ GJ, BENEDETTI J, ASHLEY R et al: Risk factors for the sexual transmission of genital herpes. *Ann Intern Med* 1992; **116**: 197-202.

Dr. E.A. Granados
6 calle 12-28 Zona 3
Clínica y Hospital de Especialidades
Quetzaltenango, Guatemala

(Trabajo recibido el 29 Enero de 1999)