

PRIMOINFECCIÓN POR VIRUS DEL HERPES SIMPLE TIPO 1. MANEJO FARMACOLÓGICO Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Hernan Francisco Sariego Santana*, Antonio José Díaz Caballero**
y Rosa Mercedes Baldiris Ávila***

RESUMEN

El presente artículo reporta un caso clínico de gingivostomatitis herpética primaria y una breve revisión de los medicamentos usados para tratar la infección por virus del herpes simple (HSV). Se presenta un paciente con múltiples ulceraciones confluentes tanto en la cara ventral como en la dorsal de la lengua y en los labios, compatible con gingivostomatitis herpética primaria. Esta forma de presentarse las ulceraciones y la edad del paciente son frecuentes en pacientes VIH positivo (Virus de la inmunodeficiencia humana), esto no pudo ser comprobado en el caso ya que el paciente dejó de asistir a consulta luego de recibido el tratamiento. El tratamiento instaurado fue aciclovir tabletas 200 mg cada 6 horas vía oral por 10 días. Cabe mencionar que los tratamientos para el virus del herpes simple con aciclovir no están aprobados por la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos (FDA siglas en inglés) pero si son aceptados por el Centro de Control de Enfermedades (CDC siglas en inglés), también se utilizó gel de polivinilpirrolidona, hialuronato de sodio para facilitar la deglución del paciente. (DUAZARY 2011 No. 2, 199 - 205)

Palabras Claves: virus, herpes, estomatitis herpética, aciclovir. (Decs Bireme).

ABSTRACT

This article reports a case of primary herpetic gingivostomatitis and a brief review of drugs used to treat infection with herpes simplex virus (HSV). We present a patient with multiple confluent ulcers in both the ventral and the dorsal tongue and lips, compatible with primary herpetic gingivostomatitis. This way of presenting ulceration and patient age are common in HIV positive patients (human immunodeficiency virus), this could not be found in the case because the patient stopped coming to see after the treatment. Acyclovir treatment was introduced 200 mg tablets orally every 6 hours for 10 days. It is noteworthy that the treatments for herpes simplex virus with acyclovir are not approved by the Food and Drug Administration (FDA) but if accepted by the Center for Disease Control (CDC) was also used gel of polyvinylpyrrolidone, sodium hyaluronate to facilitate swallowing of the patient.

Keywords: virus, herpes, herpetic, stomatitis, acyclovir. (MesH Database).

*Estudiante Facultad de Odontología Universidad de Cartagena

**Odontólogo Universidad de Cartagena. Especialista en Periodoncia Universidad Javeriana. Magister en Educación Universidad del Norte. Candidato a Doctorado en Ciencias Biomédicas Universidad de Cartagena. Profesor titular Universidad de Cartagena. Director Grupo de investigaciones GITOUIC.

*** Química Farmacéutica Universidad de Cartagena. Maestría en Microbiología Universidad de Cartagena. Candidata a Doctorado en Ciencias Biomédicas Universidad de Cartagena. Profesora Universidad de Cartagena y Corporación Universitaria Rafael Nuñez.

INTRODUCCIÓN

El virus del herpes simple es uno de los patógenos más comunes en el ser humano causante de erupciones vesiculares y ulceraciones en piel y mucosas¹⁻³. Se conocen 80 tipos, de los cuales ocho son patógenos para el ser humano y seis de ellos producen enfermedades en cabeza y cuello⁴. Este virus a su vez presenta dos subtipos el 1 y el 2, ambos pueden afectar la región oral y los genitales pero es más frecuente que el tipo 1 afecte la boca y los labios y el tipo 2 la región genital y el recto⁵⁻⁶. El contacto directo con lesiones presentes en piel o mucosas es la principal vía de contagio de este virus, dando lugar a una primoinfección que en la mayoría de los casos es asintomática^{1-3, 7, 8}.

La gingivostomatitis es la presentación clínica más común de la infección primaria por herpes simplex, esta puede estar acompañada de una serie de síntomas prodrómicos como son fiebre, cefaleas, malestar general, artralgia, adenopatías cervicales, entre otros^{2, 3, 9, 10}. En los días primero a tercero del inicio de estos síntomas aparece inflamación gingival con encías enrojecidas tumefactas y sangrantes, después de esto aparecen lesiones vesiculares en los labios, lengua, mucosa yugal, paladar duro, blando y la faringe, estas a su vez dan lugar a ulceraciones dolorosas de bordes irregulares acompañadas de un halo eritematoso y cubiertas por una pseudomembrana amarillenta o gris^{1-3, 9, 10}.

Luego de 8 o 10 días las úlceras cicatrizan sin dejar cicatriz. El tratamiento tradicional para esta patología se basa en la utilización de antivirales y el de mayor elección es el aciclovir, el cual es un nucleótido análogo de la guanosina¹¹⁻¹⁴. Este medicamento es utilizado de manera tópica por lo general para tratar el herpes labial recurrente y sistémico con más frecuencia y en la primoinfección o como profilaxis para evitar recurrencias cuando hay presencia de factores que puedan desencadenarlas¹⁵⁻¹⁹.

En el esquema de tratamiento que tradicionalmente se utiliza para tratar la primoinfección oral es la administración de aciclovir en tabletas de 200 mg o 15 mg/Kg 5 veces al día por una semana que aunque no se encuentra aprobado por la FDA, es el tratamiento que principalmente recomienda la literatura y el CDC^{20, 21}. En la actualidad se encuentran en el mercado una variedad de drogas antivirales, que en su mayoría

son modificaciones del aciclovir que demuestran ser efectivas contra el virus del herpes simple y depende del operador y los conocimientos que tenga cual será la mejor para el tratamiento¹¹.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 36 años de edad, sin antecedentes médicos importantes que acude a consulta a una Facultad de Odontología de la Costa Norte Colombiana, el cual comenta que desde hace 5 días presenta fiebre, cefaleas, malestar general y que desde hace 2 días presenta lesiones en boca y región perioral. Al examen clínico se encuentran grandes úlceras confluentes con fondo necrótico y bordes eritematosos en el dorso de la lengua y la cara ventral de esta, las cuales dificultaban la ingesta de alimentos por el paciente, al igual que en el borde bermellón del labio superior y adenopatías regionales bilaterales asintomáticas. El diagnóstico clínico fue de gingivostomatitis herpética primaria considerando la historia clínica del paciente. Luego se procedió a instaurar un tratamiento con aciclovir tabletas de 200 mg cada 6 horas por 10 días para acortar la duración de la enfermedad, además se utilizó un gel de polivinilpirrolidona y hialuronato de sodio, el cual forma una película protectora al adherirse a la mucosa oral y recubre las terminaciones nerviosas expuestas, además de hidratar y lubricar la boca y proteger la mucosa lesionada con el fin de evitar la irritación y facilitar la deglución del paciente para que no se agrave el cuadro sistémico.

DISCUSIÓN

La gingivostomatitis herpética es una enfermedad infectocontagiosa, asociada a factores de riesgo que incluyen la presencia del virus herpes simple tipo 1, infecciones bacterianas asociadas como neumonía, meningitis, gripe y enfermedades debilitantes y febriles, el estrés y el contacto con pacientes que presentan infección herpética de la cavidad bucal^{22, 23}.

Su aparición se da con más frecuencia en lactantes y niños menores de 6 años²⁴, siendo menos frecuente en adolescentes y adultos jóvenes, rara en menores de 6 meses y adultos mayores de 40 años^{1, 9, 25, 26}. Se plantea que el 70% de los casos de gingivostomatitis herpética aparecen en pacientes con menos de 3 años y con igual frecuencia en ambos sexos. Sin embargo, esto no indica

que no se pueda presentar a cualquier edad, ya que si el paciente pudo haberse expuesto anteriormente al virus y teniendo en cuenta su condición inmunológica puede presentar síntomas o no de primoinfección, que pueden ir desde leves hasta severos^{2, 10, 27}. En el caso de los adultos, esta enfermedad se presenta en mayor proporción en adultos jóvenes, pero en edades que superan los 36 años aparecen como una infección viral oportunista^{28, 29}, recurrente, severa y muy agresiva, por lo general afectando a la lengua, los labios, las encías, la mucosa bucal y el paladar duro y blando², los síntomas iniciales involucran fiebre, malestar y linfadenopatías³⁰.

Esta enfermedad presenta un cuadro clínico no muy común de primoinfección, en la mayoría de los casos es asintomática o los síntomas no son tan graves por lo cual pasan desapercibidos^{1, 2, 9}. Por el contrario, en el presente caso la manifestación de síntomas fue muy notoria en especial las ulceraciones intraorales, afectando la lengua, tanto en su superficie dorsal como ventral, las cuales presentaron una mayor gravedad de lo normal abarcando casi todas las superficies y dejando ver gran exposición de tejido conectivo necrótico, que dificultaban de manera importante la deglución del paciente agravando los demás síntomas sistémicos³¹⁻³⁵.

La severidad de estas manifestaciones orales son un componente fundamental en el estudio de esta enfermedad, porque pueden ser indicadores de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), y ser predictores de progresión de VIH a SIDA e indicadores de falla al tratamiento^{36, 37}. En estudios realizados en USA se encontró que del 57 al 80% de los adultos que presentaron la enfermedad eran seropositivos para el virus del VIH. De igual forma en Colombia, se reporta una prevalencia de 16,6% asociada a manifestaciones orales de naturaleza vírica, en este tipo de pacientes, los cuales presentaron diversas lesiones orales de origen micótico, bacteriano, neoplásico, entre otros, alcanzando una prevalencia general de 77,1%³⁸. Recientemente cambios negativos en la calidad de vida debidos a la salud oral de niños VIH positivos han sido evidenciados con la prevalencia de gingivostomatitis herpética en un 23.5%, descritos por Buczynski et al., 2011³⁹.

Es importante conocer que la forma en que se presenta la patología en el paciente es común en personas con algún tipo de inmunodeficiencia ya sea adquirida o

como consecuencia de tratamientos médicos como la quimioterapia⁴⁰⁻⁴⁵. En el presente caso la anamnesis fue orientada a recolectar información sobre su vida sexual, pero al ahondar más en el tema el paciente fue blindándose a las preguntas y luego de recibir el tratamiento este no asistió más a consulta por lo cual no se pudo recomendar que se realizara el test ELISA para descartar la posibilidad de que fuera VIH (Virus de la inmunodeficiencia humana) positivo.

A esta patología se le debe hacer diagnóstico diferencial entre otras lesiones ulcerativas que se presentan en la mucosa oral, como la faringitis estreptocócica en la cual las ulceraciones no son precedidas por vesículas y no afecta tejidos periodontales; el eritema multiforme donde las úlceras son largas, no son precedidas por vesículas y rara vez afectan la encía; la enfermedad gingival aguda y crónica (GUNA) que se caracteriza por que las lesiones están limitadas a la encía y sin estado vesicular^{1, 2, 46, 47}.

En el mercado existe una variedad de agentes antivirales que se pueden utilizar para el tratamiento de esta enfermedad, estos agentes no eliminan por completo el virus del organismo, ya que este permanece latente en el tejido ganglionar por ser un virus neurotrópico, el efecto de estos medicamentos es acortar la duración de los síntomas o ser agentes profilácticos cuando hay recurrencia del virus^{11-13, 17}.

Los antivirales más usados son el aciclovir y sus análogos como el valaciclovir, famciclovir, entre otros¹¹. Estos actúan inhibiendo la replicación del ADN viral, dando lugar a un ADN no funcional^{11, 12, 48}. El aciclovir es el antiviral más usado en tratamiento de las infecciones por el virus del herpes simple, tiene un excelente margen de seguridad porque es transformado a su forma activa solo dentro de las células infectadas por la timidin quinasa viral ya que muestra mayor afinidad por esta, que por la humana, luego que es absorbido por la célula infectada es transformado a aciclovir-monofosfato y posteriormente a aciclovir-difosfato y aciclovir-trifosfato por las enzimas de la célula huésped, esta es la forma que se une al extremo final de la cadena de ADN viral impidiendo que este se siga replicando^{49, 50}. Es de importancia saber que el esquema de tratamiento propuesto para el uso de este medicamento no está aprobado por la FDA, pero ha demostrado una gran efectividad en la reducción de los síntomas y en la duración de la enfermedad^{13, 51}. En el presente caso fue implementado un esquema de tratamiento en el cual

se utilizó aciclovir, basándose en la literatura existente pero se modificó disminuyendo las veces al día en el que este debe ser ingerido por el paciente, y en la utilización de medicamentos tópicos para facilitar la deglución del paciente^{11, 12, 52}.

La literatura ofrece gran variedad de esquemas de tratamiento y medicamentos para combatir la infección por este virus, ya sea en cavidad oral o en la región genital, recurrencias, primoinfección o como agentes profilácticos, ó sea como agentes preventivos contra la aparición de la enfermedad^{14, 17, 53-62}. Cabe mencionar que la gran mayoría de esquemas para el tratamiento del virus del herpes incluyendo los de mayor efectividad, se basan en la utilización de aciclovir, aunque estos tratamientos no están aprobados por la FDA, si lo están por el CDC. Sin embargo, su análogo el valaciclovir si cuenta con la aprobación de la FDA⁵⁴⁻⁵⁶, este es un éster L-Valil prodrogra del aciclovir, que posee igual mecanismo de acción y es absorbido rápidamente y convertido a aciclovir por la enzima hepática valaciclovir hidrolasa. Su ventaja está basada en su mayor biodisponibilidad aproximadamente entre 55-63% cuando se administra por vía oral, gracias a esto se disminuye la dosificación diaria de 5 veces del aciclovir a 2 veces del valaciclovir lo cual supone un efecto más potente contra el virus del herpes simple^{11, 12, 56}.

Otro tipo de medicamentos contra el virus del herpes simple también se evaluaron, como son el penciclovir, famciclovir, foscarnet y cidofovir⁶³. El penciclovir y famciclovir⁶⁴ tienen un perfil y espectro antiviral parecido al del aciclovir pero difieren en aspectos como la captación celular, ritmo de fosforilación, estabilidad del trifosfato intracelular y su potencia inhibitoria del ADN viral^{11, 65}. Aunque estos medicamentos son menos afines por la timidin quinasa viral que el aciclovir, compensan esto con una larga vida media de 7 a 20 horas, mayor que la del aciclovir que es de 0,7 a 1h, tienen un mecanismo de acción similar al aciclovir dependientes de la timidin quinasa viral para su fosforilación pero son sensibles a las reducciones o mutaciones de la timidin quinasa viral; el penciclovir es la presentación tópica y el famciclovir es la prodroga oral del penciclovir^{11, 66-68}.

Aparte de estos fármacos mencionados existen otros dos, que son los únicos conocidos inhibidores de la síntesis del DNA viral que no son dependientes las quinasas virales para iniciar su fosforilación a la forma activa del fármaco estos son el foscarnet y el cidofovir¹¹. El foscarnet no requiere activación metabólica e inhibe la DNA polimerasa viral como un sustrato

análogo del pirofosfato formado durante la síntesis de DNA. Este fármaco posee un potencial nefrotóxico su administración debe estar precedida de una extensa hidratación y a bajas dosis^{11, 40, 69-71}. Por otra parte el cidofovir es usado para tratar el virus del herpes simple resistentes al tratamiento con aciclovir y foscarnet, este tiene un mecanismo de acción similar al del aciclovir pero emplea las quinasas celulares en lugar de las virales para producir el trifosfato activo, es menos potente que el aciclovir pero tiene una mayor vida media además de tener potencial nefrotóxico^{11, 72}.

Como conclusión se encuentra que los virus del herpes simple tipo 1 y tipo 2 son patógenos muy comunes para el ser humano, que pueden adquirirse por lo general a edades tempranas presentándose en algunas ocasiones síntomas por la primoinfección dando lugar al desarrollo de la gingivostomatitis herpética primaria. Aunque es raro encontrar este cuadro clínico en pacientes adultos, puede aparecer especialmente si el paciente presenta algún compromiso inmunológico, presentándose lesiones más extensas y severas. Como terapia farmacológica de este virus se encuentran una gran variedad de medicamentos cuyo efecto se basa en detener la replicación del virus dentro de las células infectadas modificando el ADN viral haciéndolo no funcional. Aunque varios de los esquemas de tratamiento para el uso de estos medicamentos no está aprobado por la FDA en la práctica clínica ha sido evidenciado con mayor frecuencia la gran eficacia contra el virus, que aunque no eliminan el virus por completo del organismo, usados de forma tópica o sistémica en casos de primoinfección o como agente profiláctico disminuyen la presentación de síntomas como ulceraciones intraorales y extraorales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gandara-Rey JM, Pacheco-Martins JL, Gandara-Vila P, Blanco-Carrion A, Garcia-Garcia A. Primary herpetic gingivostomatitis in a 65-year-old patient. *Med Oral*. 2002 May-Jun;7(3):180-3.
2. Arduino PG, Porter SR. Herpes Simplex Virus Type 1 infection: overview on relevant clinico-pathological features. *J Oral Pathol Med*. 2008 Feb;37(2):107-21.
3. Amir J, Nussinovitch M, Kleper R, Cohen HA, Varsano I. Primary herpes simplex virus type 1 gingivostomatitis in pediatric personnel. *Infection*. 1997 Sep-Oct;25(5):310-2.
4. Fatahzadeh M, Schwartz RA. Human herpes simplex virus infections: epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis, and management. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Nov;57(5):737-63; quiz 64-6.

5. Meylan P. [Herpes simplex virus infections, an update for the practitioner]. *Rev Med Suisse*. 2011 Apr 27;7(292):886-8, 90-3.
6. Nunes Oda S, Pereira Rde S. Regression of herpes viral infection symptoms using melatonin and SB-73: comparison with Acyclovir. *J Pineal Res*. 2008 May;44(4):373-8.
7. zur Hausen H. Herpes simplex virus: benefit versus risk factors in immunization. *Dev Biol Stand*. 1979;43:373-9
8. Zheng X, Loutsch JM, Shimomura Y, Gebhardt BM, Hill JM, Kaufman HE. Reactivation of herpes virus after lamellar keratoplasty. *Jpn J Ophthalmol*. 1999 Jul-Aug;43(4):257-61.
9. Chauvin PJ, Ajar AH. Acute herpetic gingivostomatitis in adults: a review of 13 cases, including diagnosis and management. *J Can Dent Assoc*. 2002 Apr;68(4):247-51.
10. Amir J, Harel L, Smetana Z, Varsano I. The natural history of primary herpes simplex type 1 gingivostomatitis in children. *Pediatr Dermatol*. 1999 Jul-Aug;16(4):259-63.
11. Arduino P, Porter S. Oral and perioral herpes simplex virus type I (HSV-1) infection: review of its management*. *Oral Diseases*. 2006;12:254-70.
12. Brady RC, Bernstein DI. Treatment of herpes simplex virus infections. *Antiviral Res*. 2004 Feb;61(2):73-81.
13. Cernik C, Gallina K, Brodell RT. The treatment of herpes simplex infections: an evidence-based review. *Arch Intern Med*. 2008 Jun 9;168(11):1137-44.
14. Alford CA. Acyclovir treatment of herpes simplex virus infections in immunocompromised humans. An overview. *Am J Med*. 1982 Jul 20;73(1A):225-8.
15. Leflore S, Anderson PL, Fletcher CV. A risk-benefit evaluation of aciclovir for the treatment and prophylaxis of herpes simplex virus infections. *Drug Saf*. 2000 Aug;23(2):131-42.
16. Nikkels AF, Pierard GE. Treatment of mucocutaneous presentations of herpes simplex virus infections. *Am J Clin Dermatol*. 2002;3(7):475-87.
17. Emmert DH. Treatment of common cutaneous herpes simplex virus infections. *Am Fam Physician*. 2000 Mar 15;61(6):1697-706, 708.
18. Cockerell C. Diagnosis and treatment of cutaneous herpes simplex virus infections. *West J Med*. 1996 Jun;164(6):518-20.
19. Zweerink HJ, Stanton LW. Immune response to herpes simplex virus infections: virus-specific antibodies in sera from patients with recurrent facial infections. *Infect Immun*. 1981 Feb;31(2):624-30.
20. Nolan A. Interventions for prevention and treatment of herpes simplex virus in cancer patients. *Evid Based Dent*. 2009;10(4):116-7.
21. El Hayderi L, Raty L, Failla V, Caucanas M, Paurobally D, Nikkels AF. Severe herpes simplex virus type-I infections after dental procedures. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 222.
22. Tang JW, Lin M, Chiu L, Koay ES. Viral loads of herpes simplex virus in clinical samples--a 5-year retrospective analysis. *J Med Virol*. 2010 Nov;82(11):1911-6.
23. Carrillo C, Prarat M, Vagnozzi A, Calahan JD, Smoliga G, Nelson WM, et al. Specific detection of Rinderpest virus by real-time reverse transcription-PCR in preclinical and clinical samples from experimentally infected cattle. *J Clin Microbiol*. 2010 Nov;48(11):4094-101.
24. Thompson C, Whitley R. Neonatal herpes simplex virus infections: where are we now? *Adv Exp Med Biol*. 2011;697:221-30.
25. Blevins JY. Primary herpetic gingivostomatitis in young children. *Pediatr Nurs*. 2003 May-Jun;29(3):199-202.
26. Tan DH, Kaul R, Raboud JM, Walmsley SL. No impact of oral tenofovir disoproxil fumarate on herpes simplex virus shedding in HIV-infected adults. *AIDS*. 2011 Jan 14;25(2):207-10.
27. Amerena VC. Vesiculo-bullous lesions of the oral cavity. *Ann R Australas Coll Dent Surg*. 1977 Jun;5:101-8.
28. Slezak R, Buchta V, Forstl M, Prasil P, Sustova Z, Bukac J. [Infections of the oral mucosa caused by herpes simplex virus]. *Klin Mikrobiol Infekc Lek*. 2009 Aug;15(4):131-7.
29. Holbrook WP, Gudmundsson GT, Ragnarsson KT. Herpetic gingivostomatitis in otherwise healthy adolescents and young adults. *Acta Odontol Scand*. 2001 Jun;59(3):113-5.
30. Tovar S, Parlatescu I, Tovar M, Cionca L, Arduino PG. Recurrent intraoral HSV-1 infection: A retrospective study of 58 immunocompetent patients from Eastern Europe. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011 Mar;16(2):e163-9.
31. Amir J. [Primary herpetic gingivostomatitis--clinical aspects and anti-viral treatment]. *Harefuah*. 2002 Jan;141(1):81-4, 124.
32. Amir J. Clinical aspects and antiviral therapy in primary herpetic gingivostomatitis. *Paediatr Drugs*. 2001;3(8):593-7.
33. Auvin S, Imiela A, Catteau B, Hue V, Martinot A. Paediatric skin disorders encountered in an emergency hospital facility: a prospective study. *Acta Derm Venereol*. 2004;84(6):451-4.
34. Birek C. Herpesvirus-induced diseases: oral manifestations and current treatment options. *J Calif Dent Assoc*. 2000 Dec;28(12):911-21.
35. Birek C, Ficarra G. The diagnosis and management of oral herpes simplex infection. *Curr Infect Dis Rep*. 2006 May;8(3):181-8.
36. Tugizov SM, Webster-Cyriaque JY, Syrianen S, Chattopadhyay A, Sroussi H, Zhang L, et al. Mechanisms of viral infections associated with HIV: workshop 2B. *Adv Dent Res*. 2011 Apr;23(1):130-6.
37. Tsang CS, Samaranyake LP. Immune reconstitution inflammatory syndrome after highly active antiretroviral therapy: a review. *Oral Dis*. 2010 Apr;16(3):248-56.

38. Buchbinder SP. HIV epidemiology and breakthroughs in prevention 30 years into the AIDS epidemic. *Top Antivir Med.* 2011 May/Jun;19(2):38-46.
39. Buczynski AK, Castro GF, Leao AT, Souza IP. Impact of oral health on the quality of life of 3-6-years old HIV-infected children. *Quality of life in HIV + children.* *Eur J Paediatr Dent.* 2011 Jun;12(2):81-6.
40. Safrin S. Treatment of acyclovir-resistant herpes simplex virus infections in patients with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1992;5 Suppl 1:S29-32.
41. Sepulveda E, Brethauer U, Rojas J, Fernandez E, Le Fort P. Oral ulcers in children under chemotherapy: clinical characteristics and their relation with Herpes Simplex Virus type 1 and *Candida albicans*. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2005;10 Suppl 1:E1-8.
42. Santos LC, Castro GF, de Souza IP, Oliveira RH. Oral manifestations related to immunosuppression degree in HIV-positive children. *Braz Dent J.* 2001;12(2):135-8.
43. Fantasia JE, Damm DD. Tongue lesions. *Diagnosis: Primary herpetic gingivostomatitis.* *Gen Dent.* 2005 Jan-Feb;53(1):84-5.
44. Gileva OS, Sazhina MV, Gileva ES, Efimov AV, Scully C. Spectrum of oral manifestations of HIV/AIDS in the Perm region (Russia) and identification of self-induced ulceronecrotic lingual lesions. *Med Oral.* 2004 May-Jul;9(3):212-5.
45. Kolokotronis A, Doumas S. Herpes simplex virus infection, with particular reference to the progression and complications of primary herpetic gingivostomatitis. *Clin Microbiol Infect.* 2006 Mar;12(3):202-11.
46. Zaun H. [Lesions of the oral mucosa in dermatologic diseases]. *Fortschr Med.* 1980 May 22;98(19):731-5.
47. Rogers RS, 3rd. Common lesions of the oral mucosa. A guide to diseases of the lips, cheeks, tongue, and gingivae. *Postgrad Med.* 1992 May 1;91(6):141-8, 51-3.
48. Baker DA. The use of antiviral medications in the treatment of herpes simplex virus infections of women. *Int J Fertil Womens Med.* 1999 Sep-Oct;44(5):227-33.
49. Shimomura Y. [Herpes simplex virus latency, reactivation, and a new antiviral therapy for herpetic keratitis]. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi.* 2008 Mar;112(3):247-64; discussion 65.
50. Andrei G, Snoeck R. Emerging drugs for varicella-zoster virus infections. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2011 Sep;16(3):507-35.
51. Curry SS. Cutaneous herpes simplex infections and their treatment. *Cutis.* 1980 Jul;26(1):41-58.
52. Pazin GJ, Harger JH. Management of oral and genital herpes simplex virus infections: diagnosis and treatment. *Dis Mon.* 1986 Dec;32(12):725-824.
53. Rojas IF, Zepeda MS, Zuniga HP. [Effect of the frequency of maintenance therapy on patients treated for gingivitis and incipient marginal periodontitis]. *Rev Dent Chile.* 1990 Nov;81(3):124-30.
54. Tyring SK, Douglas JM, Jr., Corey L, Spruance SL, Esmann J. A randomized, placebo-controlled comparison of oral valacyclovir and acyclovir in immunocompetent patients with recurrent genital herpes infections. The Valaciclovir International Study Group. *Arch Dermatol.* 1998 Feb;134(2):185-91.
55. Miller CS, Cunningham LL, Lindroth JE, Avdiushko SA. The efficacy of valacyclovir in preventing recurrent herpes simplex virus infections associated with dental procedures. *J Am Dent Assoc.* 2004 Sep;135(9):1311-8.
56. Patel R. Valaciclovir: development, clinical utility and potential. *Expert Opin Investig Drugs.* 1997 Feb;6(2):173-89.
57. Almeda J, Casabona J, Allepuz A, Garcia-Alcaide F, del Romero J, Tural C, et al. [Recommendations for non-occupational postexposure HIV prophylaxis. Spanish Working Group on Non-Occupational Postexposure HIV Prophylaxis of the Catalanian Center for Epidemiological Studies on AIDS and the AIDS Study Group]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2002 Oct;20(8):391-400.
58. Llena Puy MC, Ausina Marquez V. [Analysis of activities of the preventive dentistry service in the Health Area 8 of the Valencia Autonomous Region]. *Aten Primaria.* 1996 Feb 29;17(3):202-6.
59. Marci F, Antenucci F, Giannoni M. [Costs of caries therapy and prevention in a school]. *Prev Assist Dent.* 1989 May-Jun;15(3):31-4.
60. Mazneikova V, Dimitrova V, Karag'ozova Z, Ivanova M, Mikhailova E, Stefanova A, et al. [Pregnancy with Rh-immunization. Results of a retrospective analysis in the maternity hospital "Maichin Dom"]. *Akush Ginekol (Sofia).* 2001;40(3):3-7.
61. Mele G, Loizzi P, Greco P, Gargano G, Varcaccio Garofalo G, Belsanti A. Antibiotic prophylaxis for abdominal hysterectomy. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 1988;15(4):154-6.
62. Subirana FX, Lorente J, Perez M, Quesada JL, Grasa J, Fortuny P, et al. [Antibiotic prophylaxis in oncologic pharyngolaryngeal surgery: ceftriaxone versus clindamycin and gentamycin]. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2001 Mar;52(2):142-5.
63. Usatine RP, Tinitigan R. Nongenital herpes simplex virus. *Am Fam Physician.* 2010 Nov 1;82(9):1075-82.
64. Mubareka S, Leung V, Aoki FY, Vinh DC. Famciclovir: a focus on efficacy and safety. *Expert Opin Drug Saf.* 2010 Jul;9(4):643-58.
65. De Clercq E, Andrei G, Balzarini J, Leyssen P, Naesens L, Neyts J, et al. Antiviral potential of a new generation of acyclic nucleoside phosphonates, the 6-[2-(phosphonomethoxy)alkoxy]-2,4-diaminopyrimidines. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2005;24(5-7):331-41.
66. Hamuy R, Berman B. Treatment of Herpes simplex virus infections with topical antiviral agents. *Eur J Dermatol.* 1998 Jul-Aug;8(5):310-9.
67. Lazarus HM, Belanger R, Candoni A, Aoun M, Jurewicz R, Marks L. Intravenous penciclovir for treatment of herpes simplex infections in immunocompromised patients: results of a multicenter, acyclovir-controlled

- trial. The Penciclovir Immunocompromised Study Group. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999 May;43(5):1192-7.
68. Schmid-Wendtner MH, Korting HC. Penciclovir cream--improved topical treatment for herpes simplex infections. *Skin Pharmacol Physiol.* 2004 Sep-Oct;17(5):214-8.
69. Barton SE, Munday PE, Kinghorn GR, van der Meijden WI, Stolz E, Notowicz A, et al. Topical treatment of recurrent genital herpes simplex virus infections with trisodium phosphonoformate (foscarnet): double blind, placebo controlled, multicentre study. *Genitourin Med.* 1986 Aug;62(4):247-50.
70. Javalay K, Wohlfeiler M, Kalayjian R, Klein T, Bryson Y, Grafford K, et al. Treatment of mucocutaneous herpes simplex virus infections unresponsive to acyclovir with topical foscarnet cream in AIDS patients: a phase I/II study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1999 Aug 1;21(4):301-6.
71. Klein RJ. Treatment of experimental latent herpes simplex virus infections with acyclovir and other antiviral compounds. *Am J Med.* 1982 Jul 20;73(1A):138-42.
72. Toutous-Trellu L, Hirschel B, Piguat V, Schiffer V, Saurat JH, Pechere M. [Treatment of cutaneous human papilloma virus, poxvirus and herpes simplex virus infections with topical cidofovir in HIV positive patients]. *Ann Dermatol Venereol.* 2004 May;131(5):445-9.