

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

CARRERA DE FARMACIA

**COMPARACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIVIRAL-
INMUNOESTIMULANTE DEL ISOPRINOSINE EN
CUANTO A SU EFECTIVIDAD CON OTROS
ANTIVIRALES, EN LA DISMINUCIÓN DE LA
SINTOMATOLOGÍA UTILIZADOS EN PATOLOGÍAS
DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO Y HERPES
GENITAL**

DANIELA MONTERO BORBÓN

TUTORA: DRA. MELISSA MARTÍNEZ DOMÍNGUEZ

SAN JOSÉ, AGOSTO, 2018

Dedicatorias

A Dios

Por darme la fuerza en toda la carrera para poder culminarla con éxito, por estar presente en todo momento en mi vida.

A mi Mamá

Por ser ese apoyo incondicional y especial, por esas trasnochadas a mi lado y siempre motivarme a seguir adelante.

A mi Papá

Por darme también el apoyo y permitirme estudiar lo que quería y hacer realidad este sueño de ser profesional.

A mis hermanos y hermana

Porque con ellos he aprendido muchas cosas y fueron parte de este logro. La familia es lo más importante y siempre nuestra prioridad en todo.

A mi abuela y hermano

Que hoy desde el cielo me siguen acompañando y que fueron parte de mi motivación para seguir y no dejar todo botado, a pesar de lo difícil de no tenerlos presentes.

Agradecimientos

A cada una de las personas que han estado a mi lado y no me dejaron caer y me dieron esas ganas de llegar hasta el final.

A mis tutoras Clemencia Cruz y Melissa Martínez por la paciencia y consejos que me brindaron a lo largo para poder realizar esta tesis.

A los profesores y profesoras en general por todos los conocimientos necesarios que facilitaron el desarrollo de esta investigación y de toda la carrera.

Pensamiento

“Lo importante no es lo que hace el destino, sino lo que nosotros hacemos de él”

Florence Nightingale

Contenido

CAPÍTULO I INTRODUCCIÓN	12
Planteamiento del problema	12
Objetivos	13
Objetivo general	13
Objetivos específicos	13
Justificación.....	14
Antecedentes	17
Internacionales.....	18
Nacionales	21
CAPÍTULO II MARCO REFERENCIAL.....	23
Historia de la virología.....	23
Virus	24
Estructura viral.....	24
Tamaño de los Virus.....	26
Clasificación.....	27
Virus del Herpes Simple.....	27
Virus del Papiloma Humano.....	28
Respuesta inmune	31
VHS-2: Evasión de la respuesta inmune innata.....	35
Modulación de apoptosis celular por proteínas de virus herpes simple.....	36
VHS interfiere con la función del complemento.....	37
El virus herpes simple modula la actividad de células NKT y NK.....	37
Evasión de la respuesta inmune adaptativa, evasión de la respuesta inmune humoral.....	38

VHS interfiere con la función de las células dendríticas.....	38
Evasión de la respuesta celular T.	39
VPH: Inmunidad en la infección	39
Respuesta inmune innata.	40
Citoquinas.....	41
Inmunidad celular.	42
Inmunidad humoral.....	42
Estrategias virales de evasión inmune.....	43
Fármacos antivirales.....	44
Aciclovir	44
Famciclovir	45
Valaciclovir	46
Ganciclovir – valganciclovir	46
Cidofovir.....	47
Foscarnet.....	48
Idoxiuridina	48
Trifluridina.....	49
Docosanol	49
Fármacos adyuvantes inmunológicos.....	49
Fármacos Inmunoestimulantes	50
Imiquimod	50
Los interferones	51
La timoestimulina (TM)	52
Glicofosfopeptical (GF).....	52
Fármaco con acción antiviral-Inmunoestimulante	53

Inosina pranobex.....	53
Prospecto del Isoprinosine.....	54
Principio activo Metisoprinol (Inosina pranobex).....	54
Propiedades farmacológicas.	54
Indicaciones.	55
Contraindicaciones y advertencias.	56
Efectos adversos.	56
Interacciones medicamentosas e incompatibilidades.	56
Virus del papiloma humano.....	58
Origen.	58
Concepto.	59
Tipos de VPH.	60
<i>VPH de Bajo Riesgo (VPH-BR).</i>	60
<i>VPH de Alto Riesgo (VPH-AR).</i>	60
<i>Cáncer del cuello uterino.</i>	60
<i>Cáncer Vaginal.</i>	61
<i>Cáncer anal.</i>	61
<i>Cáncer de vulva.</i>	61
<i>Cáncer de pene.</i>	62
<i>Cáncer de boca y garganta.</i>	62
Ciclo de vida del VPH.	63
Transmisión del VPH.	63
Formas clínicas de la infección por VPH.	64
<i>Infección latente.</i>	64
<i>Infección subclínica.</i>	64

<i>Infección Clínica.</i>	64
Epidemiología.....	64
Cuadro Clínico.	66
<i>Infección asintomática.</i>	66
<i>Verrugas anogenitales.</i>	66
<i>Verrugas genitales.</i>	67
<i>Verrugas comunes.</i>	67
<i>Verrugas plantares.</i>	68
<i>Verrugas planas.</i>	68
<i>Las verrugas periungueales o subungueales.</i>	68
<i>Condiloma acuminado o tumor de Buschke-Löwenstein.</i>	68
Lesiones del cérvix.	70
Lesiones anales.	70
Lesiones en pene.....	70
Lesiones cutáneas.	71
Lesiones en las mucosas no genitales.....	71
Factores de riesgo.	72
<i>En la mujer</i>	72
Patogenia de la infección por el virus del papiloma.	73
Diagnostico.	73
Prevención.	75
Tratamiento.	76
Herpes Genital	76
Origen.	76
Concepto.	76

Tipos de Virus del herpes simple.....	77
VHS-1.....	78
VHS-2.....	78
Ciclo de vida.....	80
Transmisión del herpes genital.....	82
Epidemiología.....	83
Síntomas.....	83
Cuadro Clínico.....	84
a) <i>Primoinfección</i>	84
b) <i>Infecciones recurrentes</i>	85
Factores de riesgo.....	85
Patogénesis.....	86
Diagnóstico.....	86
Prevención.....	87
Tratamientos antivirales.....	87
CAPÍTULO III MARCO METODOLÓGICO	88
Método.....	88
Fuentes de Información	88
Categorías de Análisis.....	95
Categoría 1. Virus.....	95
Categoría 2. Papiloma.....	96
Categoría 3. Herpes	96
Categoría 4. Antivirales.....	97
Categoría 5. Inmunoestimulantes.....	97
Categoría 5. Isoprinosine.....	97

CAPÍTULO IV ANÁLISIS DE RESULTADOS	98
CAPÍTULO V CONCLUSIONES.....	122
Referencias	124

Tablas

Tabla 1. Estructura y función de los virus	25
Tabla 2. Clasificación de los virus	30
Tabla 3. Elementos responsables de la respuesta inmune	32
Tabla 4. Células que protagonizan la respuesta inmunitaria innata y adquirida	34
Tabla 5. Tipos de cáncer asociado a virus del papiloma humano	62
Tabla 6. Genotipos del VPH implicados en patología de humanos	69
Tabla 7. Tipos de herpesvirus humanos	77
Tabla 8. Principales diferencias entre el Virus del herpes simple 1 y 2.....	79
Tabla 9. Fuentes de información	89
Tabla 10. Manifestaciones Clínicas del Herpes Genital	99
Tabla 11. Manifestaciones Clínicas del VPH.....	101
Tabla 12. Fármacos antivirales/inmunoestimulantes en Herpes genital	106
Tabla 13. Fármacos antivirales/inmunoestimulantes en VPH	109
Tabla 14. Función inmunológica del Isoprinosine	111
Tabla 15. Eficacia del isoprinosine en el Herpes genital	113
Tabla 16. Eficacia del isoprinosine en el VPH.....	117
Tabla 17. Eficacia del isoprinosine en el VPH.....	119

Figuras

Figura 1. Elementos constitutivos de las partículas virales cubiertas (A) y desnudas (B).....	26
Figura 2.Comparación del tamaño de los virus con otros agentes infecciosos.	27
Figura 3. Clasificación de los virus.	29
Figura 4. Mecanismo de la respuesta Inmunitaria.....	33
Figura 5. Estructura básica del Virus del papiloma Humano.....	59
Figura 6. Pirámide de casos nuevos de cáncer y verrugas genitales (HPV 6, 11, 16 y 18) en hombres y mujeres en Europa.....	65
Figura 7. Esquema con los tipos de prevención ante el VPH	75
Figura 8. Ciclo del virus del herpes simple.	82
Figura 9.Manifestaciones clínicas Herpes genital	100
Figura 10. Manifestaciones Clínicas del VPH	103
Figura 11. Reacciones adversas de los farmacos utilizados para VPH y Herpes Genital	¡Error!
Marcador no definido.	
Figura 12. Eficacia de Isoprinosine versus placebo	115
Figura 13. Eficacia de Isoprinosine versus Aciclovir	116
Figura 14. Eficacia de Isoprinosine versus Aciclovir	118
Figura 15. Eficacia del isoprinosine versus otros tratamientos.....	120

CAPÍTULO I INTRODUCCIÓN

Planteamiento del problema

Hoy en día no hay un fármaco específico contra el Virus del Papiloma Humano (VPH) y el Herpes Genital (VHS-2), siendo estas patologías más comunes cada día, se busca darle una mejor calidad de vida a los pacientes, tomando en cuenta la magnitud de la lesión que presenta y el tipo de morfología, con el fin de darle un tratamiento adecuado. (Vázquez, Rótela y Ortiz, 2017, p.2).

Vázquez et al (2017), mencionan que para asegurar el éxito en el tratamiento de los pacientes con VPH y Herpes genital, es necesario tener opciones terapéuticas adaptadas, basándose en la adherencia al tratamiento. Actualmente se dispone de una serie de terapias como: los que actúan mediante citotoxicidad químicamente, los agentes antimicóticos, los métodos que permiten la destrucción del tejido dañado y también antivirales e inmunorreguladores. (p.75).

El VPH es un virus que ocasiona infecciones de transmisión sexual. Su elevada prevalencia en hombres y mujeres sexualmente activos lo convierte en un serio problema de salud pública nacional y mundial, que pone en riesgo no solo la salud de un adulto sino también de niños, mujeres embarazadas que no están exentos del contagio por alguna vía de transmisión.

Según Gutiérrez (2017), para el herpes genital, la terapia consiste en suprimir la actividad del virus en el cuerpo en cualquier momento. Para ello se utilizan los antivirales especiales Aciclovir, Panavir, Famvir, Valaciclovir que hacen que el virus no se multiplique en el cuerpo, incluso durante la recaída. Estudios indican que esta terapia ayuda a reducir la frecuencia, la fuerza y duración de las recaídas. También en la etapa del tratamiento es importante tomar en cuenta el empleo de fármacos inmunomoduladores que ayudan al cuerpo a combatir el herpes. (párr.13-14).

No obstante, la información anterior muestra que para estas patologías tanto para el VPH como para el herpes genital, no hay un tratamiento específico para tratar dichas enfermedades sin

embargo, sí existe la posibilidad de reducir los síntomas y la recurrencia, es por ello que se ha hecho uso de muchos tratamientos entre ellos antivirales e inmunorreguladores.

Según los datos mencionados en esta investigación se pretende analizar revisiones bibliográficas realizadas anteriormente, sobre temas similares al estudio de la eficacia del fármaco Isoprinosine en comparación con otros tratamientos en la utilización de patologías como: Virus del Papiloma Humano y Herpes Genital, en otros países y lugares del mundo.

Con el fin de solventar las necesidades y problemas de salud que presentan estos pacientes y viendo que no existe una comparación para saber y demostrar que el antiviral-inmunoestimulante Isoprinosine es mejor ya sea para el VPH o Herpes genital cabe la necesidad de investigar: ¿Cuál es la efectividad de los tratamientos antivirales para tratar los síntomas en los pacientes con el Virus del Papiloma Humano y Herpes Genital?

Objetivos

Objetivo general

Evaluar la eficacia Antiviral-Inmunoestimulante del fármaco Isoprinosine con otros tratamientos antivirales en las patologías del Virus del Papiloma Humano y el Herpes Genital.

Objetivos específicos

- Distinguir las manifestaciones clínicas características que presentan el VPH y el Herpes Genital en sus distintos estadios.
- Analizar los principales tratamientos antivirales –Inmunoestimulantes que se utilizan para tratar el VPH y el Herpes Genital.
- Identificar la eficacia del fármaco Isoprinosine con otros antivirales- inmunoestimulantes para el VPH y/o el Herpes Genital.

Justificación

El VPH aumenta de manera acelerada en Costa Rica y otras partes del mundo, siendo uno de los posibles tipos de problemas a nivel de salud, que más afectan a la población femenina provocando cáncer del cuello uterino, no obstante, también es causa de muerte. Sin embargo, otra de las patologías por mencionar con una alta tasa de prevalencia es el herpes genital, manifestándose también con lesiones anogenitales, las cuales son muy contagiosas, el estudio de las mismas permitiría el acceso a información necesaria para disminuir la prevalencia e incidencia en la población.

Según Ramos (2012), para el virus del papiloma humano se mostró un estudio de prevalencia desarrollado conforme a las áreas geográficas en el mundo, donde por ejemplo en Canadá es de un 13.3%, en México de un 14.5%, en Sudamérica del 16.6%, en Europa del 15.3% (sobre todo en Francia), en China del 18% y en África hasta del 41%. Por lo tanto se obtiene que esta enfermedad tiene una incidencia variable en diferentes partes del mundo, al igual que el tipo de virus que prevalece en cada área. (pp.319-320).

Se dice que las áreas de mayor prevalencia son África Subsahariana, con un 80% de personas infectadas menores de 35 años y también América. En el caso de Europa Oriental, la prevalencia es más baja que en Europa Occidental. El área de menor prevalencia es Asia. El Herpes Genital constituye la enfermedad de transmisión sexual de mayor prevalencia con un 22% en los Estados Unidos de América. (Hernández, 2008, p.2)

La incidencia es de 0,8 a 5,1 de personas por año. Sin embargo, la mayoría de las personas se muestran asintomáticas. Existen diferencias de género en la prevalencia de anticuerpos para el herpes simple tipo 2, donde este es mayor en las mujeres que en los hombres, siendo la frecuencia de infección mayor entre las edades de 20 a 30 años. (Hernández, 2008, p.3)

Esta investigación se enfoca en la población femenina y masculina portadores del VPH y herpes genital con el fin de beneficiarse al obtener mayor conocimiento, puedan diagnosticarse y obtener el tratamiento adecuado. Además en relación con los profesionales en salud puedan

tener a su alcance una actualización de los medicamentos más prescritos para estas patologías con el fin de evaluar su eficacia y uso correcto de los mismos para poder orientar a los pacientes.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año (2017), el VPH también puede causar otros tipos de cáncer como: anogenital, de cuello uterino y verrugas genitales tanto en hombres como en mujeres. Las infecciones por el VPH se transmiten por contacto sexual. También para el caso del herpes genital, Giménez (2014), menciona que “Primero aparecen pequeños nódulos enrojecidos que evolucionan en ampollas y posteriormente en úlceras abiertas dolorosas. A los pocos días las úlceras se recubren de una costra y finalmente curan sin dejar cicatriz.” (párr.8).

Estas lesiones presentan un gran problema para los pacientes, ya que estas manifestaciones: verrugas, condilomas, úlceras, vesículas, son los principales causantes del contagio de estas enfermedades cuando el virus se encuentra activo. Es por ello que esta tesis tiene como implicación resolver estos problemas mediante la búsqueda de tratamientos efectivos para tratar dichos síntomas.

Diversos virus pueden infectar la piel y las mucosas de los seres humanos, manifestándose en diferentes patologías, de acuerdo con la edad, género y estado inmunológico. Un grupo importante de estos virus tiene la capacidad de replicar en células epiteliales, originando cuadros clínicos en los cuales se evidencia la destrucción celular o bien la hiperplasia del tejido infectado. Gran parte de estos virus persisten en células infectadas por años y tienen la capacidad de reactivarse y de manifestar nuevamente enfermedades cutáneas o mucosas. (Martínez, 2011, pp.795-796).

Entre los tratamientos antivirales-inmunoestimulantes para tratar estas patologías se encuentra el Isoprinosine, demostrando que resulta ser un buen fármaco con doble actividad para la disminución y desaparición de los síntomas del VPH y Herpes genital, ya que se ha comprobado su eficacia mediante estudios clínicos, y que muchas personas desconocen ya que este fármaco en su prospecto no indica su uso especialmente para el VPH, pero sí para enfermedades de etiología viral.

Inosine pranobex también está indicado para las infecciones mucocutáneas causadas por el virus del herpes simple (tipo 1 y tipo II) y para el tratamiento de las verrugas genitales como terapia adyuvante de la podofilina o el láser de dióxido de carbono. (párr.3). Funciona al desacelerar el crecimiento y la propagación del virus en el cuerpo. También puede estimular el sistema inmune en el cuerpo, lo que ayuda a aumentar la capacidad del cuerpo para combatir estas infecciones. (Pubchem, 2018, párr.4-5).

Es por ello que el objetivo radica en dar a conocer los tratamientos antivirales-inmunoestimulantes, en especial la efectividad del Isoprinosine, que existe para tratar el VPH y el herpes genital, con el fin de disminuir la tasa de recurrencia y prevalencia de estas patologías que conllevan un alto porcentaje de mortalidad en los pacientes infectados en Costa Rica y de otros lugares del mundo. Además los profesionales en salud, estudiantes, pacientes u otras personas tengan a su alcance mayor conocimiento sobre este fármaco, motivándolos a investigar más sobre el tema.

La alta incidencia, prevalencia, complicaciones, secuelas y el impacto en la calidad de vida en el ámbito socioeconómico, imponen el reconocimiento de estas infecciones que se adquieren por contacto con lesiones clínicas o subclínicas de piel y mucosas, a través de secreción vaginal y semen. El diagnóstico preciso y rápido posibilita un tratamiento precoz y disminuye el número de contagio. (González, 2012, párr.3).

Antecedentes

Delgado (1985) menciona que el VPH apareció referenciado por primera en la edición de The New York Times. Varios científicos, entre ellos el Dr. Harald Zur Hausen, de la Universidad de Heidelberg había establecido una relación entre el VPH y cánceres genitales, sobre todo cáncer de cérvix y vulva. Por este trabajo el Dr. Hausen fue galardonado con el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en el 2008. Antes de que este científico descubriera y aislara los virus oncógenos había más sospecha del VHS-2. Pocos años después la hipótesis se descartó, pues no logró identificarse su genoma en la mayoría de los tumores cervicouterinos. (pp. 1-2).

Según Hanley (1986) establece que el principio activo Methisoprinol bajo el nombre comercial de ISOPRINOSINE fue patentado en los Estados Unidos en el año 1969. Para proteger la propiedad intelectual de la empresa, se efectuaron registros de patentes en 72 países a nivel mundial. La eficacia terapéutica de la droga fue comprobada con estudios clínicos, en animales primeramente como (monos y gatos), para determinar la farmacocinética, el metabolismo, la toxicología, la teratología, la carcinogenicidad, mutagenicidad, la hepatotoxicidad, la farmacología y el mecanismo de acción del producto. (párr.4).

También Cotarelo (1997), en la Universidad de Madrid menciona que la primera descripción del herpes genital, se realizó en 1736, por Astruc, médico del rey de Francia. Entre 1910 y 1920 se demostró la naturaleza infecciosa de las lesiones herpéticas que producían lesiones en las córneas de ratones con material de queratitis herpética y de Herpes labial. Los estudios realizados últimamente han ayudado a entender la biología molecular del VHS, como sus mecanismos de latencia, su recurrencia y el descubrimiento de los primeros fármacos útiles en determinadas infecciones por el VHS. (p.13).

Internacionales

En la Universidad Nacional y Kapodistrian de Atenas en Grecia se realizó un estudio por Georgala, Katoulis, Befon, Georgala y Rigopoulos publicado en el año (2006), sobre “Inosiplex oral en el tratamiento del condiloma acuminado en el cuello uterino: un ensayo aleatorizado controlado con placebo”. Se basó en un grupo de mujeres que presentaban verrugas genitales en el cuello uterino, tratadas con Inosiplex y placebo, durante 12 semanas, obteniéndose una diferencia significativa con el Inosiplex sin tener recurrencia de los síntomas por al menos los 12 meses posteriores, cabe destacar que también los efectos adversos fueron muy insignificantes. (pp.1090-1091).

Además, Concha (2007) en un estudio realizado en Chile bajo el nombre de “Diagnóstico y terapia del virus papiloma humano” nos habla sobre los distintos tratamientos para tratar VPH, realizando un análisis entre varios medicamentos y donde se demostró que la molécula Inosine pranobex es un inmodulador inespecífico que presenta mayor eficacia que otros tratamientos como la cimetidina con evidencia de estudios randomizados, con diferencia de 1 gramo tres veces al día y también se demostró su eficacia como adyuvante a la crioterapia, ácido salicílico y al podofilino. (pp.211-212).

También, Sanabria (2009) en una revisión bibliográfica en Cuba sobre el “Virus del Papiloma humano” menciona lo que son definiciones, epidemiología, clínica de la infección, tratamiento, prevención primaria y secundaria por el VPH, haciendo mención de tratamientos como; criocirugía, la radiocirugía, utilización de ácido tricoloroacético y de inmunomoduladores inespecíficos para las lesiones verrugosas y del condiloma plano, mostrando que el Aciclovir en combinación con la criocirugía tiene una efectividad en el 80 % de las mujeres tratadas. (pp.58-59).

Sánchez, Bolaños y González realizaron un estudio denominado “Herpes Genital” en la Universidad de Valladolid en Cuba en abril del año 2010, donde un paciente presentaba unas lesiones vesículo-ulcerosas en el glande desde hace 10 días, y fue tratado con antivirales sistémicos como (aciclovir, famciclovir o valaciclovir) por vía oral los cuales acortaron la replicación viral,

reduciendo los síntomas y la duración de las lesiones, aunque se mostró la recurrencia de las lesiones más de seis veces por año, por lo que hubo que hacer pauta del tratamiento. (pp.124-125-126).

Según Salavert ,Granada, Díaz y Saragoza (2011) en España se realizó un estudio denominado “Papel de las infecciones víricas en pacientes inmunodeprimidos” donde las personas con un trasplante de órgano sólido y tratamiento quimioterápico para una enfermedad hematológica maligna , son más propensas a desarrollar infecciones virales, siendo el Virus del Herpes una de las más comunes , por lo cual reciben tratamiento para reducir la inmunodepresión inducida junto con tratamiento antiviral, entre ellos el uso de Aciclovir para Virus del Herpes y Imiquimod, Cidofovir para el Virus del Papiloma Humano. (pp.118-120-121).

Como comentan los autores Eliseeva et al (2012) ,en Rusia se realizó un estudio denominado “Efecto Antiviral de Inosine Pranobex en enfermedades inducidas por el VPH” donde se interpreta la comparación del Isoprinosine en 5650 pacientes con enfermedades inducidas por el VPH, con otras terapias antivirales en combinación, demostrando así que los tratamientos para el Virus del papiloma Humano en combinación con el Isoprinosine, reducen las lesiones visibles después del tratamiento con este y resulta más efectivo que los tratamientos con los métodos tradicionales. (pp. 39-40).

Un estudio clínico en la Universidad Estadual de Londrina en Brasil por Nozawa et al, publicado en el año (2014) con el nombre de “Virus del herpes simple: aislamiento, caracterización citopatológica y sensibilidad antiviral”, mostró el desarrollo de un aislamiento de las cepas del VHS simple a partir de muestras clínicas y se mostró su sensibilidad a los virus antiherpéticos disponibles comercialmente, entre ellos aciclovir, ácido fosfonofórico y trifluridina. Se obtuvo una inhibición de los virus entre 49.7-100%, por lo que se considera de gran importancia conocer la sensibilidad antiviral. (pp. 449-450-451).

A su vez , Retamal, Suazo, Garrido, Kalergis, y González (2015), en la Universidad Católica de Chile publicaron un artículo denominado “Evasión de la respuesta inmune por virus herpes simplex”, el cual demostró recientemente que el Imiquimod un activador de la respuesta

inmune innata y de interferones, es un tratamiento efectivo para VHS-1 y VHS-2, incluso contra cepas resistentes a Aciclovir, aplicado en pacientes inmunocomprometidos, protegiendo considerablemente frente a una infección genital con VHS-2 a través de una disminución en la secreción vaginal del virus. (p.62).

Además, Krastev, Jeleu, e Ivanova (2015), en Bulgaria realizaron un estudio denominado “El Isoprinosine induce una respuesta linfocito-mononuclear rápida en adultos participantes “, con pacientes colaboradores de una oficina y otros de un hospital mostrándose que el Isoprinosine posee propiedades inmunomoduladoras y antivirales dándose un efecto clínico beneficioso en pacientes con VHS Y VPH, con un aumento en el número de linfocitos y monocitos después de la administración de Isoprinosine. (pp. 81-82-83-84).

Según You et al (2015) , en un análisis realizado en ocho centros de China denominado “Estudio aleatorizado multicéntrico de Inosina pranobex versus Aciclovir en el tratamiento del herpes labial recurrente y VHS -2 recurrente en pacientes chinos”, se utilizaron dos grupos de pacientes a los cuales se les administró Inosina pranobex (inosina activa) y Aciclovir placebo; y al segundo grupo se le administró Aciclovir (aciclovir activo), e Inosina pranobex placebo, obteniéndose resultados similares en disminución de las lesiones , pero se obtuvo que la recurrencia de VHS-2 en los tres meses de seguimiento fue menores para la Inosina pranobex.(pp.2-3-4-5).

El Virus del Papiloma Humano y Herpes Genital son patologías que con el tiempo van tomando fuerza y se vuelven más recurrentes entre las personas que las padecen, por lo que se hizo una búsqueda a nivel Nacional (Costa Rica), para así tener un conocimiento de su estudio en el país.

Nacionales

En la Universidad Internacional de las Américas (UIA), se realizó una tesis sobre “Virus del papiloma humano”, realizada por Castro, en el mes de diciembre del año (2010), donde menciona un estudio a cinco pacientes con manifestaciones clínicas en el Hospital Calderón Guardia y se hizo una comparación de estos pacientes con información recopilada de artículos médicos recientes y libros de texto sobre esta patología, donde los datos obtenidos en los casos clínicos de los pacientes analizados fueron muy similares a los datos reportados en la literatura sobre el VPH, se encontraron las manifestaciones clínicas más comunes :verrugas genitales, anales, perianales y condilomas acuminata, características de la enfermedad. (pp. 130-131-133).

En esta misma Universidad , se realizó el “Estudio de la población del Caribe sur en las zonas de Puerto Viejo, Cahuita, Bribri y Hone Creek, en hombres y mujeres entre los 15 y 40 años de edad, en relación con el conocimiento que tienen del VPH: para informar sobre los riesgos y consecuencias de contagio”, elaborada por Morales en diciembre del año 2010, el cual menciona el conocimiento escaso que tiene la población sobre el VPH, por lo que se mostró la información necesaria como: las causas (inicio temprano de relaciones sexuales, muchas parejas sexuales), consecuencias (costos elevados de tratamientos, problemas psicológicos y morales, riesgos mayores de desarrollar algún cáncer), manifestaciones clínicas : (VGE, Condiloma acuminata) que presentan esta patología, con la importancia de que esta enfermedad va en progreso aumentando el contagio. (pp. 43-44).

En el mes de mayo del año 2013, en la tesis realizada por Ajún, en la Universidad de Costa Rica (UCR), denominada “Estrategia de mercadeo para la comercialización de productos naturales en una empresa farmacéutica de venta al detalle”, menciona la importancia de la actividad comercial en la venta de productos farmacéuticos, recalcando parte del surgimiento del Isoprinosine en el mejoramiento a nivel inmunoestimulante y a su exitoso lanzamiento, el crecimiento de la compañía farmacéutica en el mercado costarricense, donde se muestran tres de los principios activos más exitosos propiedad de la empresa, entre ellos el Isoprinosine. (pp. 41-42).

Se realizó una tesis en la Universidad Internacional de las Américas (UIA), sobre una “Formulación de un nuevo tratamiento con propiedades antivirales para tratar la verruga plantar causado por el Virus del Papiloma Humano utilizando los extractos de la *Uncaria tomentosa*”, realizada por Chun publicada en el año (2014), se mostró en tres pacientes voluntarios del área de San José ,como esta planta con propiedades antivirales resulta efectiva para tratar las verrugas plantares, parte de los síntomas del Virus del Papiloma Humano, demostrando las propiedades de un formulación antiviral para atacar los síntomas en esta enfermedad. (pp. 145-146).

Además se visitó físicamente y por medio de las páginas web correspondientes recopilar información relacionada con esta tesis en las siguientes universidades: Universidad Latina de Costa Rica, Universidad de las Ciencias Médicas (UCIMED), Universidad Iberoamérica (UNIBE) y Universidad Hispanoamericana (UH), pero no se encontraron datos útiles para esta investigación.

Con los datos obtenidos anteriormente se logró obtener una recopilación de información necesaria y de gran utilidad para la elaboración de esta investigación, teniéndose en cuenta que no existe una comparación en conjunto para saber en cuál patología tratada con el Isoprinosine y otros tratamientos antivirales resultan ser más efectivos para la disminución de la sintomatología, por lo que en la siguiente investigación pretendo basarme en datos que me respalden para poder obtener el mejor tratamiento antiviral para estas patologías.

CAPÍTULO II MARCO REFERENCIAL

En este capítulo se definirán y desarrollarán los conceptos básicos, principales y más importantes para entender con mayor profundidad los temas mencionados en la presente investigación.

Historia de la virología

En el siglo XIX un discípulo de Pasteur, conocido como Charles Chamberlain, desarrolló un filtro de porcelana que permitía retener las bacterias, pero no a así a otros agentes más pequeños que podían atravesar esos filtros. Es a partir de ahí que nace una de las primitivas denominaciones de los virus, llamados virus filtrables. El microbiólogo holandés Beijerinck en 1898 presentó el agente del mosaico del tabaco, enfermedad que afecta las hojas de plantas de tabaco y describió al agente causal como un *contagium vivum fluidum*. El fundamento de su descubrimiento fue que ese nuevo agente (un virus) podría atravesar los filtros de porcelana y era capaz de provocar enfermedad al ser inoculado en plantas de tabaco previamente sanas. (Carballal, 2014, p.35).

También Beijerinck postuló que el virus se convertía en parte del metabolismo celular, que interactuaba con este y que existía una forma submicroscópica de vida que no podía ser observada al microscopio óptico. Así, la palabra virus tomó un nuevo significado diferenciándolo de los microbios observables microscópicamente. Este era un concepto totalmente nuevo, en contraposición a las ideas en vigencia que postulaban que "todos los virus eran microbios". Por ello, la identificación del virus del mosaico del tabaco se reconoce como la fundación de la Virología, ya que transcurrieron muchos años para que la virología se estableciera como una ciencia separada. (Carballal, 2014, pp.35-36).

El virus del mosaico del tabaco fue también el primer virus que pudo ser observado al microscopio electrónico por Stanley en EE. UU., por lo que le otorgaron el premio Nobel en Química en 1946. Stanley postulaba que ese agente era una proteína autocatalítica y, aunque posteriormente se descubrió que este virus no era un enzima, su hallazgo y la posterior

caracterización del virus como un complejo de proteínas y ácidos nucleicos por investigadores ingleses constituyeron un hito fundamental en la comprensión de los virus como verdaderas entidades fisico-químicas y, posteriormente, como entidades genéticas. (Carballal, 2014, p.36).

Debido a su pequeño tamaño y a su parasitismo intracelular obligado que impide su multiplicación en medios axénicos (carentes de células vivas), los virus pudieron ser estudiados recién en el siglo XX, cuando se desarrollaron los cultivos celulares y el microscopio electrónico. Así comenzó la edad moderna de la Virología cuando en 1948, Seller y Enders lograron por primera vez la replicación de un virus en cultivo. (Carballal, 2014, p.36).

Virus

Etimológicamente, virus significa veneno en latín. Se define virus como un programa, o un complejo informacional macromolecular. Las características de los virus son:

- a) pequeño tamaño, 20 a 250 nanómetros (nm);
- b) parásitos genéticos intracelulares obligados;
- c) poseer (casi siempre) un solo tipo de ácido nucleico en la partícula viral completa o virión, una estructura elemental y un mecanismo complejo de replicación. (Carballal, 2014, p.36).

Además los virus carecen de los sistemas enzimáticos productores de energía necesaria para la síntesis de ácidos nucleicos y de proteínas, indispensable para el crecimiento y multiplicación como los que poseen las células procarióticas o eucarióticas. Por esta razón, deben necesariamente utilizar los sistemas de las células que parasitan y por ello se definen como parásitos genéticos intracelulares obligados. (Carballal, 2014, p.36).

Estructura viral.

La estructura viral es la consecuencia de una interacción autodirigida de un gran número de unidades químicas idénticas. Se conforma de:

La cápside viral: estructura proteica que sirve de caja de seguridad, protegiendo el ácido nucleico de la degradación lítica. En la cápside, a su vez, pueden reconocerse unidades morfológicas o bloques químicos que son los denominados capsómeros. Las proteínas estructurales que ayudan a conformar los capsómeros son las denominadas unidades químicas. El conjunto formado por el ácido nucleico y la cápside se denomina nucleocápside (Tabla 1.); este, a su vez, en muchas partículas virales, puede ser el homólogo de virión o partícula viral madura; sin embargo, en otros casos, existen algunos elementos diferentes que conforman la estructura. (Vargas, 2016, pp.5-6).

También, algunas familias de virus poseen otra estructura, de composición lipoproteica, llamada envoltura (Figura 1.). Los virus que presentan envoltura se denominan envueltos o cubiertos, en contraposición a los que carecen de envoltura que se denominan desnudos. La partícula viral completa con su capacidad infectante intacta se denomina virión. (Carballal, 2014, p.36).

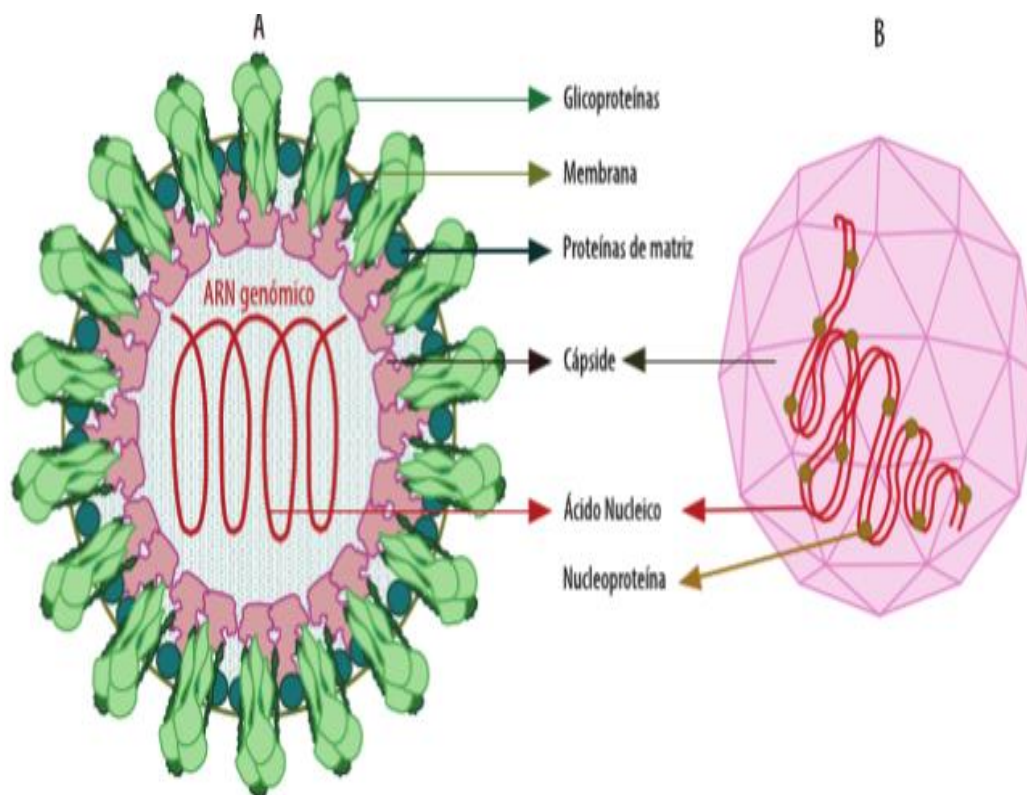
Tabla 1. Estructura y función de los virus

Estructura		Función/Propiedad
NUCLEOCÁPSIDE	Nucleoide	ADN o ARN
	Cápside	Proteínas
ENVOLTURA	Lípidos y proteínas	-Información genética -Infectividad
		-protección del nucleoide -unión a receptores celulares -expresión de determinantes antigénicos -represión de genes tempranos -interacción espacial con ciertas polimerasas
ENVOLTURA	Lípidos y proteínas	-protección del nucleoide -unión a receptores celulares expresión de determinantes antigénicos en glicoproteínas

Nota: Esta estructura no la presentan todos los virus.

Fuente: (Carballal, 2014, p.38)

Figura 1. Elementos constitutivos de las partículas virales cubiertas (A) y desnudas (B)



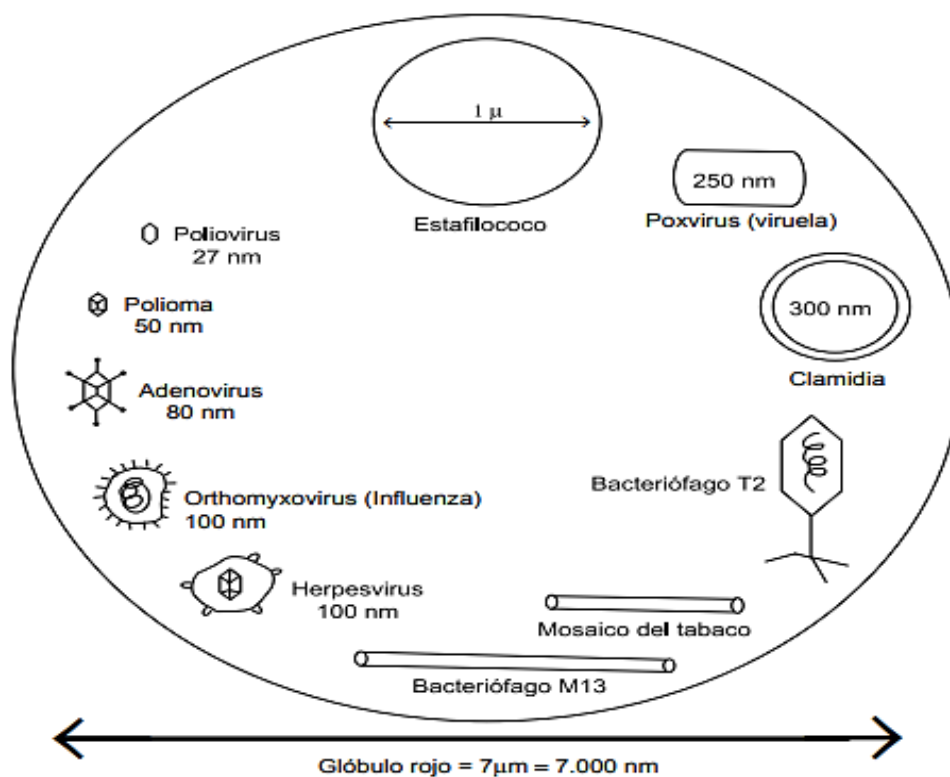
Nota: En esta imagen se puede observar un esquema de los elementos presentes en la estructura de las partículas virales cubiertas y desnudas.

Fuente: (Vargas, 2016, p.6)

Tamaño de los Virus.

Los virus se miden en unidades de nanómetros, entendiéndose 1 nanómetro (nm) igual a 10^{-9} metros. Son los agentes infecciosos más pequeños que existen en la naturaleza. Su tamaño puede ser variable y medir desde 20 nm de diámetro a 400-800 nm cuando son virus grandes como los mimivirus. En el caso de una suspensión concentrada de virus puede contener 10^{12} viriones por mililitro, por otra parte una célula infectada puede albergar 10^5 viriones y lo que es un paciente con infección crónica por el VIH produce alrededor de 10^{11} viriones por día. (Figura 2.) . (Vargas, 2016, p.17).

Figura 2. Comparación del tamaño de los virus con otros agentes infecciosos.



Nota: Agentes infecciosos como estafilococos resultan ser de mayor tamaño que virus como: Adenovirus, Poliovirus, Herpes virus, Polioma, entre otros.

Fuente: (Carballal, 2014, p.37)

Clasificación.

Los virus se pueden clasificar ya sea por la familia a la que pertenecen, por la composición de su genoma (ARN, ADN), la simetría de su cápside, tamaño del virión, entre otros. (Tabla 2, Figura 3.)

Virus del Herpes Simple

Los virus que pertenecen a la familia de los herpesvirus y todos los demás virus no pertenecientes a dicha familia pero que pueden dar

lugar a lesiones orofaciales. Dentro de los herpesvirus, en los cuales nos vamos a centrar, se han podido identificar ocho especies diferentes. Se han atribuido lesiones orales al virus del herpes simple tipo I (HSV tipo I), al tipo II (HSV tipo II), al virus de la varicela zóster (VZV), al virus de Epstein-Barr (EBV), al citomegalovirus (HCMV) y al virus herpes 6, 7 y 8 (HHV-6, -7, -8) (Bascones, 2011, p.12).

Bascones (2011), atribuye que dichos virus mencionados anteriormente se pueden incluir en tres grupos: alfa, beta y gamma como se mostrará a continuación:

- El subgrupo alfa, conocido como la subfamilia alpha herpesvirinae, incluye los virus HVS-1, HVS-2 y VZV.
- El grupo beta o subfamilia beta herpesvirinae, incluye HCMV, el herpesvirus tipo 6 y el herpesvirus tipo 7.
- La subfamilia gamma herpesvirinae incluye el EBV y el HHV-8 o Sarcoma de Kaposi. (p.13).

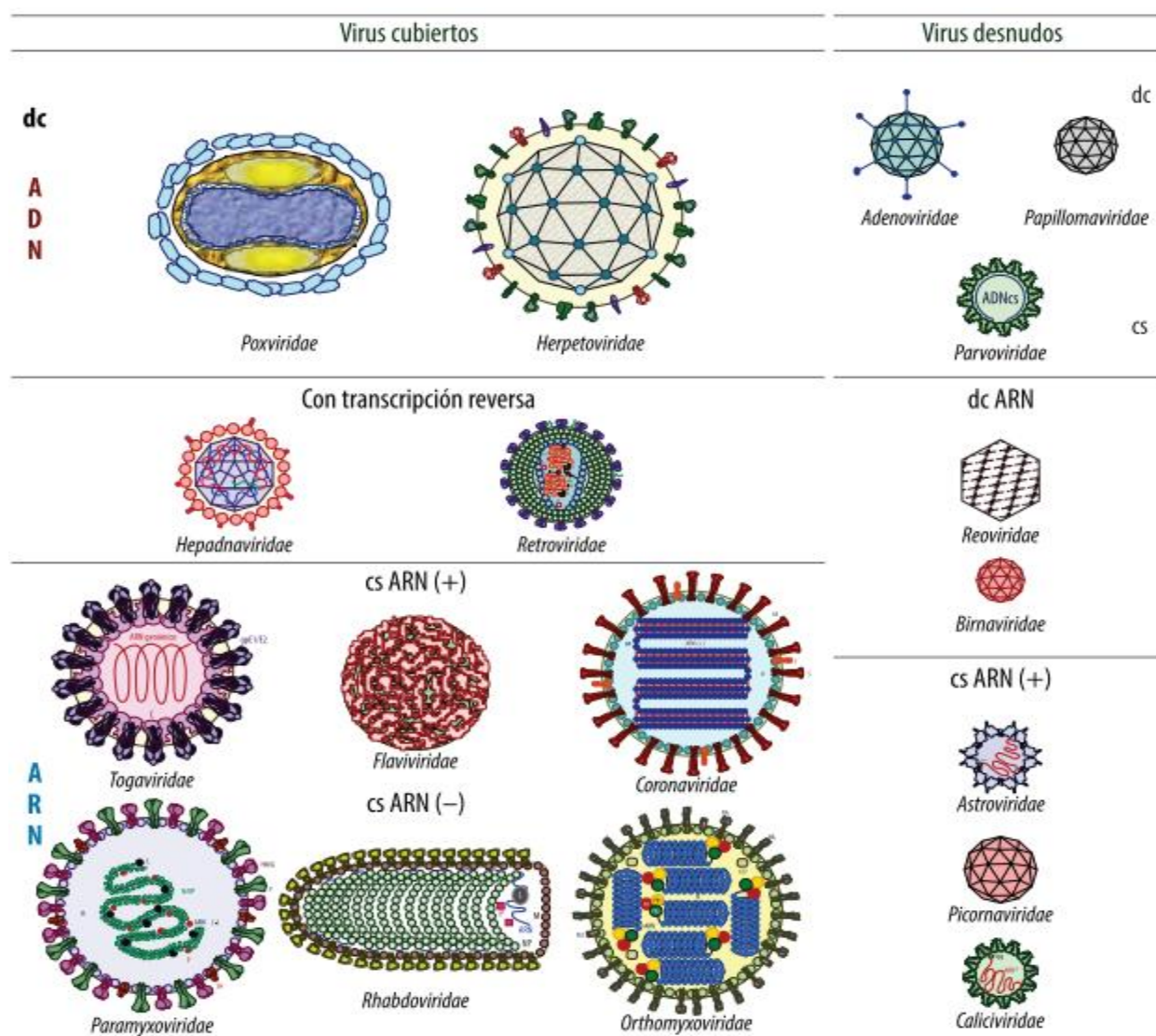
Virus del Papiloma Humano

Más de 200 tipos distintos se han identificado de virus del papiloma, donde solo 100 se han aislado y secuenciado. Actualmente se sabe que de los 100 tipos distintos del VPH aislados y secuenciados, entre unos 30 y 40 afectan el área anogenital, y de unos 15 a 20 están clasificados como oncogénicos. Se ha demostrado que algunos de los que se consideraban como no oncogénicos, según sea el área del cuerpo, pueden convertirse en oncogénicos. (Ramos, 2012, pp.320-321).

Se consideran oncogénicos: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52 y 58. El serotipo 16 se encuentra presente en el (54%) de las lesiones y el serotipo 18 en el (13%) de lesiones a nivel mundial. Los tipos no oncogénicos son el 6, 11, 40, 42, 43, 44, y 54. El tipo 6 y el 11 son los relacionados con más frecuencia a condilomas o verrugas anogenitales. “Es importante señalar que

en algunos casos se ha informado que el tipo 6 y el 11 pueden convertirse en oncogénicos si se relacionan con mucosa bucal o bronquial. Existen otros pero son mucho menos frecuentes”. Además el tipo 16 se relaciona notablemente con cáncer de tipo anal en hombres y en mujeres. Estudios recientes mencionan al tipo 16 como el mayor causante de los diferentes tipos de cáncer en ambos sexos. (Ramos, 2012, pp.320-321).

Figura 3. Clasificación de los virus.



Nota: Como se observa en la figura, el virus del herpes es cubierto a diferencia del virus del papiloma humano que es desnudo.

Fuente: (Vargas, 2016, p.19).

Tabla 2. Clasificación de los virus

Genoma (tamaño)	Segmentos	Cápside (simetría)	Envoltura	Virión (tamaño en nm)	Familia
DNA de cadena doble					
130-370 kpb	1	compleja	sí	250	<i>Poxviridae</i>
120-220 kpb	1	icosaédrica	sí	100	<i>Herpesviridae</i>
28-48 kpb	1	icosaédrica	no	80	<i>Adenoviridae</i>
5 kpb	1	icosaédrica	no	50	<i>Polioviridae</i>
7-8 kpb	1	icosaédrica	no	50	<i>Papillomaviridae</i>
DNA de cadena única					
4-6 kb	1	icosaédrica	no	20 40	<i>Parvoviridae</i> <i>Circoviridae</i> (en estudio)
RNA de cadena doble					
20-30 kpb	10-12	icosaédrica	no	70	<i>Reoviridae</i>
RNA de cadena única (*)					
28-33 kb	1	helicoidal	sí	100	<i>Coronaviridae</i>
10-13 kb	1	icosaédrica	sí	60	<i>Togaviridae</i>
10-12 kb	1	icosaédrica	sí	50	<i>Flaviviridae</i>
7-8 kb	1	icosaédrica	no	27	<i>Picornaviridae</i>
7-8 kb	1	icosaédrica	no	30	<i>Astroviridae</i>
8 kb	1	icosaédrica	no	37	<i>Caliciviridae</i>
7 kb	1	icosaédrica	no	40	<i>Hepeviridae</i>
RNA de cadena única (-)					
15-16 kb	1	helicoidal	sí	200	<i>Paramyxoviridae</i>
19 kb	1	helicoidal	sí	80-900	<i>Filoviridae</i>
10-16 kb	1	helicoidal	sí	70-200	<i>Rhabdoviridae</i>
6 kb	1	helicoidal	sí	80-100	<i>Bornaviridae</i>
10-15 kb	8	helicoidal	sí	100	<i>Orthomyxoviridae</i>
12-23 kb	3	helicoidal	sí	90	<i>Bunyaviridae</i>
11 kb	2	helicoidal	sí	50-200	<i>Arenaviridae</i>
RNA de cadena única - Transcriptasa inversa					
7-10 kb	dímero	icosaédrica	sí	90	<i>Retroviridae</i>
DNA de cadena doble - Transcriptasa inversa					
3 kpb	1	icosaédrica	sí	42	<i>Hepadnaviridae</i>

Nota: De esta clasificación podemos destacar el virus del herpes y el virus del papiloma humano, ambos de cápside icosaédrica, de un segmento y con doble cadena de ADN.

Fuente: (Carballal, 2014, p.42).

Una vez que son conocidos los virus, es importante analizar los términos inmunológicos para el herpes genital y el Virus del papiloma humano, ya que cuando estos virus se establecen en el organismo el sistema inmune sufre una serie de cambios y actúa en su defensa, es por ello que a continuación se definen los siguientes conceptos que mencionan: García, Guerrero, Castro, Medina de la Garza, (2009).

Respuesta inmune

El sistema de defensa corporal se define como Sistema Inmune que es el responsable en la protección contra los microorganismos patógenos y neoplasias, además tiene la capacidad de generar una variedad de células y moléculas encargadas del reconocimiento y eliminación de muchos agentes infecciosos. Dichas células trabajan juntas asemejando el sistema nervioso en un tipo de red dinámica compleja. La respuesta inmune se encuentra dividida en dos actividades secuenciales relacionadas: el reconocimiento de lo extraño, su reacción y consecuencia. (García, et al, 2009, p. 249).

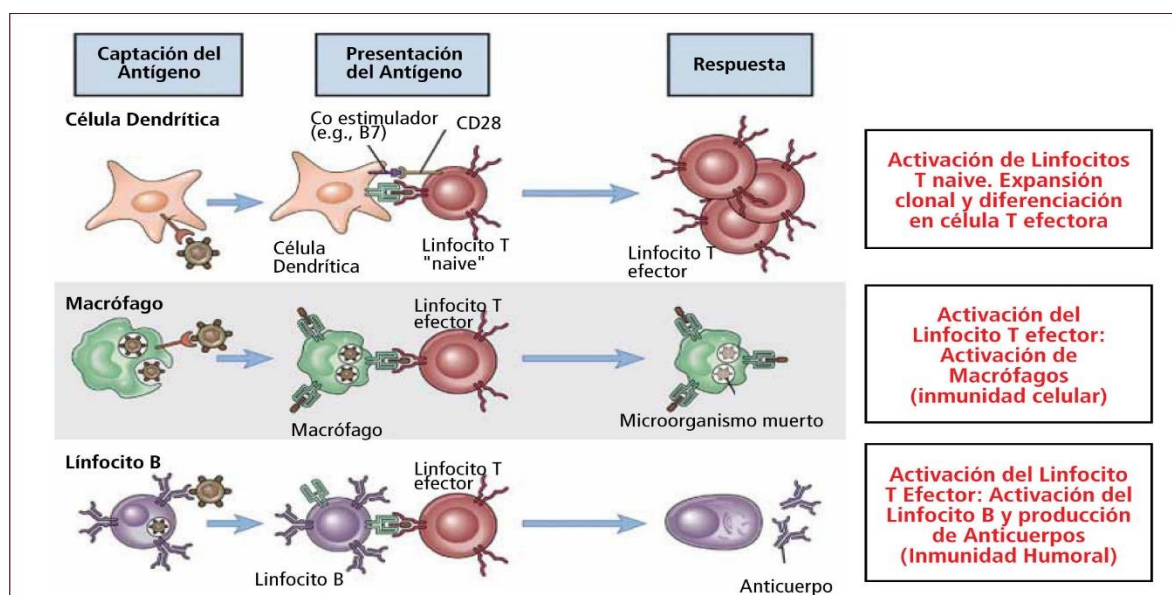
El reconocimiento inmunológico dado por la especificidad es capaz de reconocer diferencias químicas ligeras, que separen a un patógeno de otro, y con la capacidad de discriminar entre moléculas extrañas y componentes propios. El sistema inmune desarrolla la respuesta apropiada denominada respuesta efectora para eliminar o neutralizar al organismo una vez que se ha reconocido al organismo extraño. (García, et al, 2009, p. 249).

Las células denominadas linfocitos son las células centrales del sistema inmune con la responsabilidad de la inmunidad adquirida, diversidad, especificidad, memoria y reconocimiento de lo propio y no propio. Otros tipos de los leucocitos sanguíneos tienen papel importante en fagocitar y destruir los microorganismos, presentando antígenos y secretando citocinas. La llegada y entrada de un antígeno (Ag) al organismo pone en marcha la respuesta inmune, el antígeno es captado y procesado por una célula presentadora de Ag (CPA), que lo muestra asociado al Complejo Principal de Histocompatibilidad (CPH). Dependiendo de la CPA que actúe y las señales que libere, se estimularán las células Th0, que posean el receptor en la célula T (RCT) adecuado para reconocer al Ag, expandiéndose y diferenciándose a Th1 o Th2. (García, et al, 2009, p. 249).

Las células Th1 están implicadas en la activación del receptor de la célula T y de macrófagos; las Th2 intervienen en la respuesta humoral. Sólo cuando existen suficientes Th2 que reconocen a un antígeno, cabe esperar una expansión importante de células B que también lo reconozcan. Los linfocitos Th1 secretan fundamentalmente IL-2, IFN-g y TNF, mientras que los Th2, secretan IL-4, IL-5, IL-6 y TGF-b. Las citocinas liberadas por un tipo de célula, tienden a excluir a la otra. Así, las células Th2 liberan IL-10 que inhibe la diferenciación hacia Th1. (p.249).

La respuesta Th1 la favorecen los antígenos intracelulares, en cambio los extracelulares y solubles favorecen hacia Th2. Del mismo modo, la naturaleza del antígeno y la vía de administración influyen en la diferenciación hacia Th1 o Th2. Si la estimulación deriva a Th1 o Th2 estas razones no son conocidas con precisión, pero está claramente influenciado por algunos factores: el tipo de infección, la célula que presenta el antígeno y otras células implicadas en la respuesta inmune. (García, et al, 2009, p. 249).

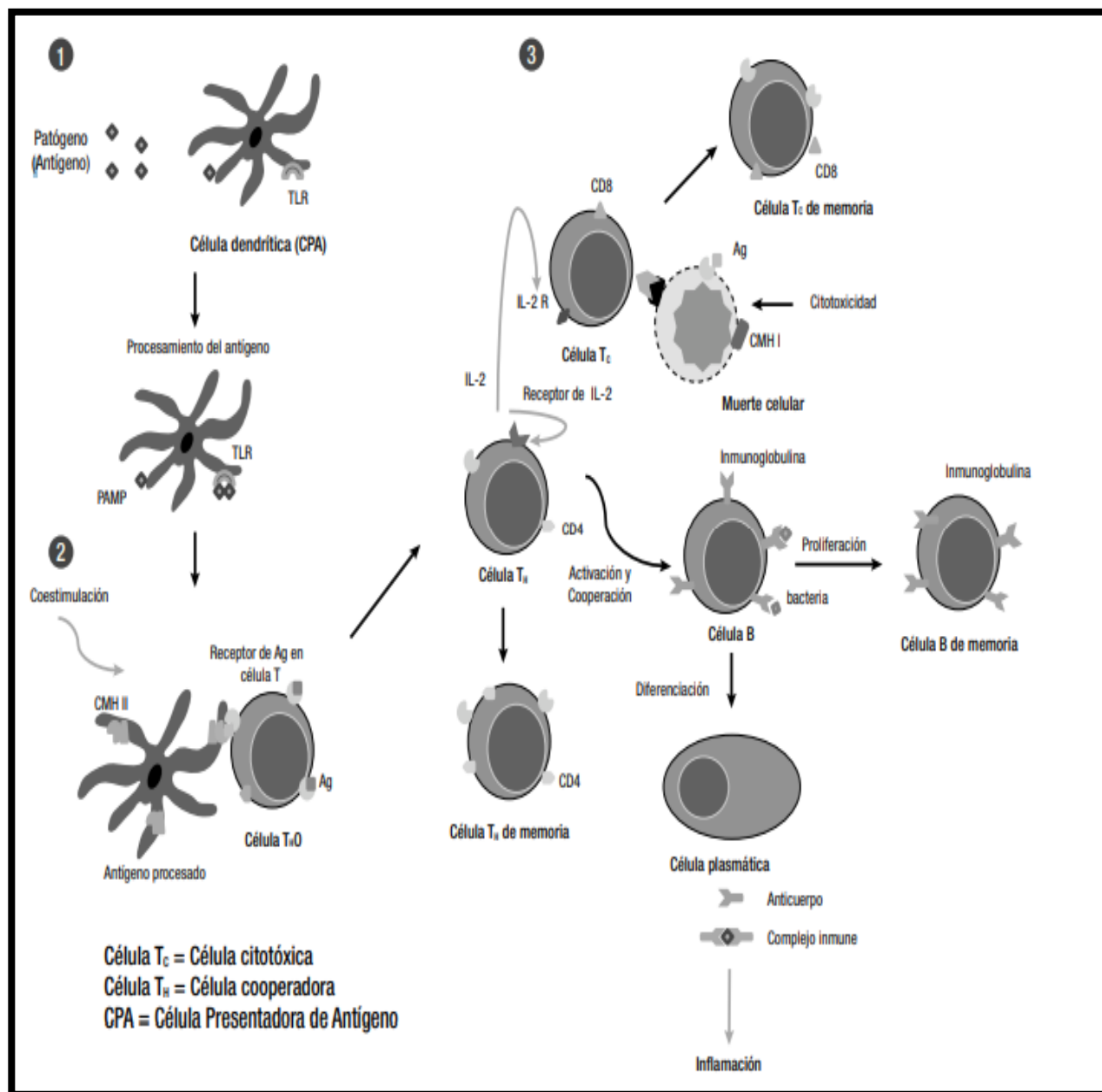
Tabla 3. Elementos responsables de la respuesta inmune



Nota: Se muestran las células con sus principales componentes y mediadores involucrados en la respuesta inmune.

Fuente: (Salas, 2001, p.7)

Figura 4. Mecanismo de la respuesta Inmunitaria



Nota: La Respuesta inmune inicia con la interacción del antígeno (Ag) con los componentes innatos de la inmunidad (1) donde las células dendríticas y/o macrófagos reconocen al agente patógeno por sus Patrones Moleculares Asociados a Patógenos (PAMP) a través de los Receptores de Patrones de Reconocimiento (PRR) como el receptor tipo Toll (TLR). A partir de la presentación del Ag a la célula T (2) se inicia la respuesta inmune adquirida. Los inmunomoduladores pueden actuar a nivel de los mecanismos efectores de la respuesta inmune innata (1) o adquirida (3).

Fuente: (García, Guerrero, Castro, Medina de la Garza, 2009, p.249).

Tabla 4. Células que protagonizan la respuesta inmunitaria innata y adquirida

	TIPO CELULAR	FUNCIÓN
INMUNIDAD INNATA	Macrófagos	Se encuentran en todos los tejidos. Fagocitan (comen) agentes extraños y actúan también como células presentadoras de antígenos. Además, producen sustancias que participan en la coagulación cuando se produce una lesión.
	Neutrófilos	Se encuentran circulando en sangre hasta que acuden a un lugar determinado para fagocitar agentes extraños. Su presencia indica inflamación aguda.
	Células dendríticas	Se encuentran en tejidos en contacto con el exterior (piel y mucosas respiratoria y digestiva). Fagocitan agentes extraños y actúan también como células presentadoras de antígenos.
	Mastocitos	Se localizan en la mayoría de tejidos del cuerpo y participan en procesos alérgicos estimulando la producción de anticuerpos por los linfocitos B.
	Eosinófilos	Se encuentran en la mayoría de tejidos y participan en reacciones alérgicas y en la defensa contra parásitos gracias a su actividad citotóxica (destructora).
	Basófilos	Son poco abundantes y participan en reacciones alérgicas.
	Células natural-killer	Diferencian células infectadas por virus o tumorales y células extrañas y las destruyen atacando la membrana plasmática.
INMUNIDAD ADQUIRIDA	Linfocitos T CD4	Reconocen agentes externos y activan de la inmunidad innata y adquirida actuando como células presentadoras de antígenos.
	Linfocitos T CD8	Destruyen microorganismos y células infectadas gracias a su actividad citotóxica. Su presencia indica inflamación crónica.
	Linfocitos B	Producción de anticuerpos.

Nota: Se muestran las principales células que representan la inmunidad innata y adquirida en la respuesta inmune.

Fuente: (Salas, 2001, p.3)

Establecido el concepto mencionado anteriormente, en los siguientes enunciados se proporcionará la información necesaria para entender la respuesta del sistema inmunitario ante el Virus del herpes simple -2 y el Virus del papiloma humano.

VHS-2: Evasión de la respuesta inmune innata.

Como menciona el autor Retamal en el año 2015, la evasión de la respuesta innata, es interferida con la respuesta antiviral mediada por interferón. Los virus del herpes simple son los responsables de codificar determinantes moleculares que modulan negativamente la respuesta antiviral del hospedero e interfieren con elementos de la respuesta inmune innata. (ver tabla 3).

También los VHS-2 son capaces de presentarse repetidamente en individuos inmunocompetentes, y más aún en individuos inmunosuprimidos, presentan alto porcentaje de recurrencias. Las respuestas celulares antivirales, desencadenadas en presencia de patrones moleculares asociados a patógenos son un modo por el cual las células diana del virus limitan y controlan infecciones virales. (pp. 61-62).

Este proceso, mediado en parte por receptores de tipo Toll (Toll likereceptors; TLRs), conlleva a la activación de vías de señalización intracelulares que inducen la expresión y secreción de moléculas que limitan la replicación viral, alertan células vecinas y activan al sistema inmune. Para evitar la activación de estas vías de señalización, la proteína estructural vhs (virion host shutoff) de VHS promueve la degradación de ARN mensajero del hospedero mediante su actividad ribonucleasa, disminuyendo así la traducción de elementos celulares antivirales. Si bien ambas proteínas VHS de VHS-1 y VHS-2 poseen importante homología; VHS-2 es hasta 40 veces más potente que VHS-1. (Retamal, 2015, pp.61-62).

Además, se ha descrito que VHS-2 puede suprimir directamente la detección de ARN doble hebra viral por parte de células

infectadas y las vías de interferones de tipo I (IFN-I). Efectivamente, biopsias humanas de individuos infectados de forma aguda con VHS-2 muestran una baja expresión de interferones de tipo I (IFN- α e IFN- β), debido a que la proteína viral temprana ICP0 es capaz de inhibir el factor regulatorio de interferones IRF3 (interferon regulatory factor 3) y bloquear la transcripción de los genes blanco de IRF3. El tratamiento de pacientes con reactivaciones virales genitales frecuentes con IFN- α tópico, reduce la diseminación viral, así como la frecuencia de las reactivaciones. (Retamal, 2015, pp.61-62).

Los virus del herpes simple tipo 2, son capaces de reducir la expresión de moléculas antivirales como es el caso del inhibidor de proteasa secretor de leucocitos (SLPI) de células infectadas, que tiene la capacidad de reducir la infectividad de VHS-2 y VIH in vitro. La disminución en la expresión del inhibidor de proteasa secretor de leucocitos promueve el aumento en la secreción de citoquinas pro-inflamatorias, que se asocian con un daño exacerbado del tejido infectado. (Retamal, 2015, pp.61-62)

Modulación de apoptosis celular por proteínas de virus herpes simple.

Retamal (2015) menciona que la diseminación de las células infectadas por el virus, se puede evitar a través de muerte celular programada (apoptosis). Esto sucede cuando VHS codifica determinantes que bloquean los procesos conducentes a apoptosis, ya sean intrínsecos o extrínsecos, como los mediados por gránulos citotóxicos o por Fas/FasL (CD95/CD95L) en células epiteliales infectadas. “Este proceso antiapoptótico estaría mediado en VHS-1 por glicoproteínas virales como gJ y gD107. Por otro lado, ICP10PK y UL14 de VHS-2 prevendrían procesos de apoptosis celular desencadenados luego de la infección de neuronas y células epiteliales”. (p.62).

VHS interfiere con la función del complemento.

También se ha descrito que VHS-1 como VHS-2 son moduladores negativos en la actividad de componentes inmunes innatos a través de sus glicoproteínas C (gC) de superficie, las cuales tienen capacidad para disminuir el efecto del complemento del hospedero en la superficie viral. Lo que es gC interfiere específicamente con la función de C5 del complemento, un elemento importante para la actividad antimicrobiana de este componente inmune, es así como estos virus impiden que se forme el complejo que ataca a las membranas en la envoltura del virión, permitiendo el aumento en su viabilidad cuando se encuentran en el ambiente extracelular. (Retamal, 2015, pp.62-63)

El virus herpes simple modula la actividad de células NKT y NK.

La modulación de la función de células natural killer T (NKT), fue desarrollada para evadir la respuesta innata por parte de los virus del herpes simple. Estas células reconocen las moléculas lipídicas polares, propias del hospedero, que se denominan CD1d, que poseen similitudes estructurales con moléculas de histocompatibilidad de clase I (MHC-I). Se ha demostrado recientemente que VHS-1 es capaz de impedir la presentación de las moléculas lipídicas polares o CD1d en la superficie de células infectadas, mediante el re-direccionamiento de estas moléculas a los compartimentos intracelulares. El virus tiene la capacidad así de evadir la presentación de el ligando a células NKT evitando la actividad citotóxica de estas células. (Retamal, 2015, p.63).

Por otro lado, la actividad de estas células es regulada por VHS-2 induciendo la expresión de la citoquina pro-inflamatoria IL-17A, que incrementa la patología observada en el sitio de infección. A la vez, se ha demostrado que tanto VHS-1 como VHS-2 inducen la apoptosis de células natural killer (NK), “especializadas en reconocer células que expresan bajos niveles de MHC-I en la superficie, tales como células infectadas con VHS-2. La apoptosis de células NK ocurriría a través de la interacción con macrófagos infectados y los receptores Fas/Fas”. Cabe destacar que el papel de las células NK en el control de VHS aún no está establecido y muy claro,

porque distintos estudios le atribuyen relevancia variable en la infección viral. (Retamal, 2015, p.63).

Evasión de la respuesta inmune adaptativa, evasión de la respuesta inmune humoral.

Los VHS son capaces también de evadir la respuesta inmune adaptativa por medio de la interferencia de la función de anticuerpos y células T. En cuanto a las glicoproteínas E (gE) de superficie de VHS-1 y VHS-2, las cuales son capaces de interactuar con la función de anticuerpos IgG, ya que se unen a la porción invariable de estas moléculas, lo que se denomina Fc (fragmento cristizable). En cuanto a la glicoproteína gE, cuenta con un dominio proteico con homología a receptores del hospedero llamados FcγRs, que son expresados en las células inmunes, específicamente en la superficie y los cuales median la captura y degradación de microbios opsonizados (complejos antígeno-anticuerpo o complejos inmunes) a través de su unión con el fragmento cristizable de los anticuerpos, así las gE de los VHS no permiten la acción del complemento, como la fagocitosis vía receptores FcγRs por células inmunes. (Retamal, 2015, p.63).

VHS interfiere con la función de las células dendríticas.

Por otra parte, la función de las células dendríticas (CDs), es que son células presentadoras de antígeno indispensables para la activación y regulación de la respuesta inmune encontrándose en la interfase del sistema inmune innato y el sistema inmune adaptativo. Tienen la capacidad de detectar elementos foráneos y experimentar una serie de transformaciones fenotípicas que le confieren capacidad de activar y modular la respuesta de otras células inmunes como células. Para interferir con la función de las células dendríticas, una manera efectiva es comprometiendo la viabilidad de estas células. (Retamal, 2015, p.63).

Actualmente se ha investigado que el virus del herpes simple tipo-2 es capaz de inducir apoptosis en CDs humanas, impidiendo su capacidad de activar células T. Antes de experimentar apoptosis, las células dendríticas infectadas con VHS-2 poseen una incapacidad de hacer una transición hacia fenotipos activadores y secretan citoquinas pro-inflamatorias liberadas al medio

extracelular. Por medio de la inhibición de la función del autofagosoma, VHS pueden impedir la presentación de antígenos a linfocitos T, así como su degradación. (Retamal, 2015, p.63).

Evasión de la respuesta celular T.

Por último otro mecanismo por el cual virus herpes simple se involucra con el establecimiento de una respuesta inmune T antiviral efectiva, es mediante la interferencia de la presentación de antígenos virales en la superficie de células infectadas. Sucede porque los VHS pueden relacionarse en la presentación de antígenos derivados de sus proteínas mediante el bloqueo de moléculas TAP (transporter associated with antigen processing) del hospedero, estas proteínas TAP se encuentran en la interfase del citoplasma y el retículo endoplasmático en la célula y median pasos específicos en la transferencia de antígenos desde el citoplasma a moléculas de MHC. (Retamal, 2015, p.64).

Las células infectadas presentarán un menor número de complejos péptido-viral/ MHC (pMHC) en sus superficies, disminuyendo así la presentación de antígenos virales a células T citotóxicas. Las CD infectadas con VHS-2 pasan a ser más susceptibles a la actividad citotóxica de células NK, lo que acerca a la eliminación de CD infectadas con el virus y disminuye la disponibilidad de estas células para la presentación de antígenos virales a células. Se ha demostrado también que los VHS son capaces también de interferir directamente con la función de células T, independiente de células presentadoras de antígenos. (Retamal, 2015, p.64).

A continuación Rincón, Pareja, Jaramillo y Aristizábal, (2007), nos mencionan sobre la respuesta del sistema inmunológico en el Virus del papiloma humano.

VPH: Inmunidad en la infección

Se dice que para el virus del papiloma humano no hay un receptor celular específico que permita detener la infección por el mismo, además el reconocimiento de la infección viral por parte de la célula hospedera, van a determinar los efectos citopáticos en los tejidos específicos. En distintos estados fisiológicos la llamada “permisividad inmunológica” durante la persistencia de

la infección a largo plazo, hace que las partículas de ADN viral en forma episomal, sufran un proceso de integración dentro del genoma celular, un bloqueo de proteínas con funciones indispensables en el ciclo celular (p53 y Rb), alteraciones en el crecimiento normal, diferenciación del epitelio cervical y una acumulación de errores genéticos (clastogénesis), base de la transformación tumoral. (Rincón et al, 20pp. 203-204).

Respuesta inmune innata.

Como defensa de la primera infección por el VPH de las células del epitelio, se dan una “serie de respuestas inespecíficas que se acompañan de procesos inflamatorios, quimio-atracción de neutrófilos, activación de macrófagos, intervención de células asesinas naturales (NK), de anticuerpos naturales, e incluso del sistema del complemento, que formarán una primera barrera defensiva de inmunidad inespecífica”. Las células reticulares de Langerhans (LC), y algunos queratinocitos funcionan como células presentadoras de antígenos (APC), que fagocitan las partículas virales para digerirlas en endosomas y comenzar un proceso de activación. (p. 204).

Cuando las células dendríticas (DC) adquieren información, dirigen la inmunidad mediada por LT ayudadores o citotóxicos, Th1 o Th2, y juegan un papel crítico en la inducción natural de la respuesta inmune adaptativa. Estas respuestas innatas activas por el adaptador MyD88, incluyen la producción de citoquinas y quimoquinas que juegan un papel clave en la inducción de inmunidad adaptativa y en la regulación del linfocito Th1. (p. 204).

Lo que son las LC son células dendríticas inmaduras de origen mieloide que residen en el epitelio escamoso, incluyendo piel y mucosa genital, las cuales:

- Reconocen agentes patógenos.
- Capturan antígenos por micropinocitosis o receptores de manosa.
- Procesan las proteínas capturadas y las transforman en péptidos inmunogénicos.
- Migran del tejido a los nódulos linfáticos

- Presentan los péptidos en el contexto de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad a los linfocitos T, iniciando así la respuesta inmune antígeno específica. (p. 204).

Citoquinas.

Si se produce un daño en el tejido, el sistema inmune innato es el encargado de enviar señales a las moléculas que no se encuentran normalmente, que junto con las células dendríticas, comienzan la coordinación de células efectoras del sistema. La producción de moléculas coestimuladoras produce la activación de : las defensinas, interleuquinas (IL), interferones (IFN), factor de crecimiento transformante (TGF) y factor de necrosis tumoral (TNF), los cuales ejercen un control directo sobre las células infectadas. (Rincón et al, 2007, pp. 204-205).

Las alfa defensinas humanas 1-3 (HD1-HD3), conocidas como péptidos de neutrófilos humanos (HNP) y la alfa defensina humana 5 (HD5), están presentes en el tracto genital femenino en niveles capaces de inhibir el HPV in vitro, sugiriendo que pueden servir como barrera natural para la transmisión sexual del HPV y como microbicidas de amplio espectro. (HD1, HD3 y HD5), son potentes antagonistas de la infección por los HPV cutáneos y mucosos. Por el contrario, las betas defensinas humanas 1 y 2 tienen una pobre o nula actividad anti-HPV. (p.205).

Los productos de varios tipos de células epiteliales como: El TGF- β , TNF, y los IFN tipo I (α y β interferón), tienen la capacidad para inhibir la proliferación de los queratinocitos normales e infectados por el virus del papiloma humano HPV, también inhiben la expresión de los genes E6 y E7 del HPV. (Rincón et al, 2007, p.205).

Los receptores solubles tipo I y II de TNF en suero se encuentran incrementados en pacientes infectados con los tipos de VPH: 16 o 18 que son los comúnmente asociados a cáncer cervical. Sin embargo, la genética de HLA puede influir también en: la susceptibilidad a la

infección, la capacidad de eliminar el HPV y evitar la persistencia en el organismo especialmente en las áreas donde anteriormente fue localizado. (Rincón et al, 2007, p.205).

Inmunidad celular.

Los linfocitos T y B cuando están activados reconocen a las células infectadas, en el contexto del HLA clase I, de lo contrario, no se producirá el proceso de expansión clonal necesario para la elaboración de una respuesta inmunológica eficaz. Para los CTL+8 se les confiere la capacidad de actuar frente a la infección viral y las células B plasmáticas con la capacidad de producir anticuerpos contra las sucesivas infecciones por HPV. (Rincón et al, 2007, p.206).

En una población de mujeres sanas, los linfocitos periféricos tienen el estímulo por los fragmentos de los antígenos tempranos E6, E7, y por los antígenos tardíos L1 del VHP, que promueven la proliferación de células específicas, en particular las células de memoria. Se menciona que las CD4+ especialmente, si sufren una infiltración celular a la porción C terminal de E2 y macrófagos, con frecuencia se encontrarán condilomas bajo la regresión espontánea. Rincón et al, 2007, (p.206).

La función desempeñada, después de que se generan las respuestas por la célula T, posterior a una infección, generan un papel importante de protección contra la progresión de la infección y lesiones tempranas. Se debería considerar el desarrollo de inmunoterapias que vayan dirigidas a la estimulación de los linfocitos T CD4 + para el manejo de la enfermedad en caso de recurrencias. Las células T inicialmente activadas al contacto con el antígeno controlan inicialmente el virus, pero estas una vez que mueren ocurre una diferenciación de subclases (memoria), las cuales conforman la respuesta inmune tardía. (Rincón et al, 2007, p.206).

Inmunidad humoral.

Los anticuerpos contra el virus del papiloma humano son muy específicos, especialmente los que poseen como diana las proteínas de la cápside del virión (L1 y L2), efectivos para la prevención de las infecciones. Se establece que, “Existe una asociación positiva entre la detección

de los anticuerpos HPV (principalmente para HPV 16) y el riesgo de neoplasia cervical, considerándose la detección de anticuerpos HPV como un marcador de infección activa o de exposición pasada a HPV". (Rincón et al, 2007, p.207).

Se encuentra de manera poco clara que para un tipo de HPV o el mismo, en el caso de una nueva infección, estos anticuerpos puedan proteger de la infección. Se establece que los anticuerpos específicos para la proteína principal de la cápside L1 de HPV tipo16, se detectan entre cuatro meses y cinco años después de la infección primaria y solamente algunas personas infectadas permanecen seronegativas. (Rincón et al, 2007, p.207).

Estudios mostraron que anticuerpos de cápside específicos de HPV, generados por la infección natural, no protegen de infecciones subsecuentes, ya la seropositividad no se asocia a un riesgo disminuido de la reinfección con el tipo homólogo o los tipos genéticamente relacionados de HPV. (Rincón et al, 2007, p.207).

Estrategias virales de evasión inmune.

La prolongación del período de latencia desde la infección hasta la resolución de la enfermedad indica que el virus del papiloma humano, ha evolucionado para escapar de la respuesta inmune. Cuando el virus llega al epitelio cervical se transforma en la zona de ubicación, allí es posible definir una población viral no productiva, la replicación del ADN viral se mantiene en un número bajo de copias, alrededor de 30-50 copias por célula infectada, llamados episomas en forma extracromosómica, que se estructuran con base en histonas y material genético. (Rincón et al, 2007, p.207).

Durante esta etapa se postula que el ADN se promueve difusamente por las células basales proliferantes y que al mantener un número reducido de copias se impida la activación de la respuesta inmune. El virus aprovecha la corta vida natural del queratinocito para la replicación viral y así la infección no es reconocida por el sistema inmune. La célula muere y aunque siga infectada no se producen señales de peligro por daño o muerte celular que activen los procesos de inflamación del sistema inmunitarios. (Rincón et al, 2007, p.207).

La evasión de la respuesta inmune tiene otros mecanismos por ejemplo, en algunas situaciones los virus presentan antígenos de superficie muy variables que conllevan a la síntesis de un número excesivo de anticuerpos, no neutralizantes, que pueden llegar a interferir con los que sí tienen esa capacidad de neutralización, otro mecanismo es la depleción de la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad, que permite que los virus pasen desapercibidos por el sistema inmunitario. (Rincón et al, 2007, p.207).

De tal forma la proteína E7 del virus del papiloma humano tipo 16 tiene la capacidad de inhibir la inducción de $INF\alpha$, de este modo interfiere con la eliminación efectiva del VPH y se completa su ciclo de vida. La divergencia de los residuos expuestos en la superficie de L1 se relaciona con una evasión de la respuesta inmune por alteración de los epítopes neutralizantes. Es así como se demuestran los diferentes mecanismos por los cuales el virus del papiloma humano evade o contrarresta el funcionamiento inmune del organismo. (Rincón et al, 2007 p.208).

Posteriormente se presentaran los distintos tipos de tratamientos de interés en este trabajo, que se utilizan para tratar el herpes genital y el virus del papiloma humano, cabe mencionar que el uso de estos depende del estado en que se encuentre la patología, pudiéndose usar como tratamiento único o como adyuvante.

Fármacos antivirales

“Los fármacos antivirales suprimen la replicación vírica. La contención y eliminación del virus requiere la respuesta inmunitaria intacta del hospedador”. A continuación se mencionarán los principales antivirales que se emplean en la actualidad para tratar el virus del herpes simple tipo- 2 y el virus del papiloma humano, según Reyes (2016):

Aciclovir

Análogo nucleosídico de guanina acíclico, le falta un 3'-hidroxilo en la cadena lateral. El efecto antiviral se limita a los virus herpéticos. Su mecanismo de acción lo ejerce inhibiendo la

síntesis del ADN viral. Su selectividad de actuación depende de la interacción de dos proteínas virales diferentes; la VHS timidinacinasasa y la ADN polimerasa.

Se recomiendan las siguientes dosis para herpes simple:

- En el caso del primer episodio genital: adultos 400 mg vía oral, cada 8 horas por 5 a 10 días. Niños 40 mg/kg/d, vía oral, fraccionados en 3 o 4 dosis por 5 o 10 días.
- En el caso de episodio genital recurrente: adultos 800 mg vía oral, cada 12 horas por dos días.
- Mucocutáneo en individuos inmunosuprimidos: adultos y niños 5 mg/kg/intravenoso cada 8 horas por 7 a 14 días. La biodisponibilidad del aciclovir después de ingerido varía de 10 % a 30 %; la concentración plasmática es 1,6 µg/mL después de la dosis de 800 mg. (p.67).

Famciclovir

Es un profármaco esterdiacetílico del 6-desoxipenciclovir, un análogo nucleodisídico ácido de guanina, no cuenta con actividad antiviral intrínseca y se transforma rápidamente en penciclovir por desacetilación de la cadena lateral y oxidación de un anillo purínico e inhibe la síntesis del ADN viral. En las células infectadas por el virus del herpes simple y el virus de la varicela zoster (VVZ), se fosforila en un principio por la timidina-cinasa del virus. Además se produce inhibición de la ADN-polimerasa viral. (p.68).

La dosis corresponde a: 500 mg vía oral, cada 8 horas para el VVZ

- En el caso del primer episodio genital 250 mg vía oral para el VHS.
- En el caso de episodio genital recurrente: 125 mg vía oral cada 12 horas para los episodios recurrentes de infección genital por el VHS.

Las variantes resistentes por mutaciones de la timidina-cinasa o de la ADN-polimerasa se pueden seleccionar por el pase *in vitro*, pero también surge la resistencia durante el uso clínico.

El penciclovir tiene una biodisponibilidad de 75 % después de la administración oral de famciclovir. La concentración plasmática de penciclovir es de 3,3 mg/mL. Los efectos adversos se manifiestan con cefalea, náuseas y vómitos. (p.69).

Valaciclovir

Corresponde a un profármaco de aciclovir, que es convertido de manera rápida en Aciclovir por hidrólisis enzimática, después de su administración de forma oral.

El valaciclovir se da a dosis de:

- En el caso del primer episodio genital: 1.000 mg, vía oral cada 12 horas.
- En el caso de episodio genital recurrente: 500 mg, vía oral cada 12 horas o 1 000 mg vía oral, cada 24 horas.

La biodisponibilidad oral relativa al aciclovir aumenta un 70 % después de administrar el valaciclovir. La concentración de aciclovir es de aproximadamente 6 µg/mL después de una dosis única de 1 000 mg de valaciclovir oral. Los efectos adversos más frecuentes son las náuseas y se ha asociado con el síndrome hemolítico-urémico, púrpura trombótica en pacientes inmunosuprimidos con dosis elevadas. (pp. 67-68).

Ganciclovir – valganciclovir

El ganciclovir un análogo glucosídico guanínico- acíclico semejante en su estructura al Aciclovir, tiene acción inhibitoria contra los herpesvirus pero en especial contra el citomegalovirus humano (beta) 5, miembro de la subfamilia *Betaherpesvirus*, de la familia *Herpesviridae*. El mecanismo de acción del ganciclovir es la inhibición de la síntesis del ADN viral, indicado especialmente en pacientes inmunosuprimidos y trasplantados de órganos sólidos y médula ósea. (p.68).

Dosis recomendada en: colitis, esofagitis, retinitis y neumonitis.

- Adultos y niños: 5 mg/kg/d, cada 24 horas, vía intravenosa, o 1 gramo vía oral cada 8 horas por 5 semanas. Entre los efectos adversos: exantemas, confusión, cefalea, nefrotoxicidad, neutropenia y trombocitopenia. (p.68).

El valganciclovir es el profármaco éster -L-valílico del ganciclovir. Una vez administrado en forma oral se reabsorbe por completo y es hidrolizado con rapidez hasta la forma de ganciclovir; la biodisponibilidad es de un 61 % después del empleo de valganciclovir. Los alimentos incrementan la biodisponibilidad de valganciclovir y las concentraciones. Un efecto adverso muy importante del ganciclovir es la nefrotoxicidad. (p.68).

Cidofovir

Análogo efectivo tipo nucleotídico-cistidínico utilizado contra los virus herpéticos. El virus del papiloma humano, considerado del grupo *Papillomavirus* familia *Papovaviridae*, tiene genoma ADN. Por lo menos 70 serotipos existentes se han relacionado con manifestaciones específicas y más de 40 tipos son los infectan el aparato genital. (p.68).

- La dosis es de 5 mg/kg vía intravenosa una vez a la semana durante 2 semanas como tratamiento de inducción, seguido de 5 mg/kg vía intravenosa cada 14 días como tratamiento de mantenimiento. Se emplea principalmente para tratar la retinitis por CMV en pacientes con SIDA. La concentración inhibitoria para el caso del herpes simple es de 33 mg/mL. El cidofovir inhibe las cepas de HSV y VVZ resistentes al aciclovir. El cidofovir inhibe la síntesis del ADN del virus al retrasar la elongación de la cadena. (p.68).

El medicamento es metabolizado hasta la forma de difosfato activo por interacciones de enzimas celulares. Entre los efectos adversos del cidofovir el más importante es la nefrotoxicidad, por lo que debe suministrarse con probenecid para disminuir este efecto adverso. “La dosis de probenecid es de 2 g v.o, 3 horas antes de la infusión y posteriormente 1 g a las 2 y 8 horas después de la infusión), debe inyectarse solución hidrosalina i.v., de 1 a 2 horas antes de la infusión de cidofovir.” (p.68).

Foscarnet

El foscarnet es el fosfonofarmato trisódico, con acción sobre los virus herpéticos como CMV y VIH principalmente. Este inhibe la síntesis del ácido nucleico viral contra el ADN polimerasa de los virus herpéticos CMV o en la retrotranscripción del VIH.

- Para las infecciones por VHS y el VVZ la dosis es de 40 mg/kg vía intravenosa cada 8 horas.
- En infecciones por VHS y VVZ resistentes al aciclovir o en las infecciones por CMV resistentes al ganciclovir; después de una dosis de 60 mg/ kg vía intravenosa, la concentración plasmática es de alrededor 80 a 120 µg.

Se debe administrar soluciones salinas antes y durante las infusiones de foscarnet para prevenir la nefrotoxicidad, además puede ocasionar tetania e hipocalcemia. Otros efectos adversos que se pueden presentar son convulsiones, exantema y úlceras genitales. (p.69).

Idoxiuridina

La idoxiuridina o según su nombre químico (5-yodo-2'-desoxiadina) es un análogo timidínico yodado, el cual inhibe la replicación in vitro de virus del grupo ADN que incluyen los virus herpéticos: VHS, VVZ, CMV y los poxvirus: el del molusco contagioso. “El fármaco inhibe la replicación viral al incorporarse al ADN del genoma. Esto trae como consecuencia mutaciones en la síntesis del ADN, errores en la formación de proteínas e inhibición de la replicación del virus”.

- La concentración de idoxiuridina contra el VHS es de 10 mg/mL, con una potencia 10 veces mayor que el aciclovir. El medicamento se presenta como solución oftálmica al 0,1 %, recomendándose una gota en los ojos cada hora durante el día y en la noche cada 2 horas. El ungüento al 0,5% se aplica 5 veces al día, cada 4 horas. Se puede realizar una combinación de la solución oftálmica y el ungüento; utilizando las gotas durante el día y el ungüento en la noche.

La idoxiuridina combinada con el dimetilsulfóxido es empleada en el tratamiento tópico de herpes labial, genital y zoster. Puede producir reacciones tóxicas y crear resistencia. No se recomienda su uso sistémico porque puede producir supresión en la médula ósea. (p.69).

Trifluridina

Es un nucleósido pirimidino fluorado con actividad inhibitoria contra los virus VHS y CMV que inhibe la replicación de los virus herpéticos. También inactiva la timidilato-sintasa e inhibe de forma competitiva la incorporación del trifosfato de timidina en el ADN. La trifluridina es incorporada en el ADN viral. “En la actualidad se emplea el medicamento en forma tópica para tratar la querato-conjuntivitis y la queratitis epitelial ocasionada por el VHS. Entre los efectos adversos se incluyen reacciones de hipersensibilidad, irritación y edema palpebral.” (p.70).

Docosanol

Se presenta como un alcohol saturado de cadena larga, se emplea en forma de ungüento al 10 % para tratar el herpes labial recurrente. De forma directa no inactiva al virus pero bloquea la fusión entre la membrana celular y la cubierta viral e inhibe la entrada del virus a la célula. (p.70).

Farmacos adyuvantes inmunológicos

Son “sustancias que aumentan, estimulan, activan, potencian o modulan la respuesta inmune a nivel celular o humoral”. Su acción es inespecífica, resultando un aumento de la respuesta inmune a una gran variedad de antígenos, que afecta un tipo limitado de respuesta inmune a un grupo reducido de antígenos. (Pubchem, 2018, párr.7).

Fármacos Inmunoestimulantes

El autor Salas (2001), menciona que los fármacos inmunoestimulantes son sustancias que estimulan el sistema inmunitario para mejorar las defensas naturales del organismo y para poder prevenir y combatir las infecciones y patologías. Tienen la capacidad de producir muchas funciones como se mencionan más claramente a continuación:

- 1) Aumentar o restablecer los mecanismos efectores o mediadores de defensa del huésped.
- 2) Disminuir o restablecer los mecanismos de la reacción inmunitaria.
- 3) Reemplazar al efector del daño o a sus mecanismos mediadores con derivados biológicos naturales o sintéticos.
- 4) Aumentar la respuesta del huésped a las vacunas y agentes quimioterapicos. (p.3).

Imiquimod

Es un agente sintético con actividad modificadora de la respuesta inmune, estimula la producción de citocina, especialmente la producción de interferón, y exhibe actividad antitumoral, particularmente contra cánceres cutáneos. La actividad proapoptótica de imiquimod parece estar relacionada con la sobreexpresión de Bcl-2 en células tumorales susceptibles. (NCI04) (Pubchem, 2018, párr. 2).

Imiquimod presentación en crema al 5%, vía tópica utilizado para tratar las verrugas en la piel del área genital, anal y condiloma acuminado causadas por el virus del papiloma humano en personas de 12 años o más. “Imiquimod no cura las verrugas, y pueden aparecer nuevas verrugas durante el tratamiento, no combate los virus que causan las verrugas directamente, sin embargo, ayuda a aliviar y controlar la producción de verrugas”. (Pubchem, 2018, párr.3).

No se usa en las verrugas dentro de la vagina, el pene o el recto. Imiquimod también se usa para tratar una condición de la piel

de la cara y el cuero cabelludo llamada queratosis actínica. Imiquimod también puede usarse para tratar ciertos tipos de cáncer de piel llamado carcinoma basocelular superficial. Imiquimod es particularmente útil en áreas donde la cirugía u otros tratamientos pueden ser difíciles, complicados o no deseados, especialmente en la cara y la parte inferior de las piernas. (Pubchem, 2018, párr. 12).

Los interferones

García, Guerrero, Castro y Medina de la Garza (2009), mencionan que los interferones son citocinas descritas originalmente en 1957 con una acción que interfería con la replicación viral. Fueron clasificadas inicialmente según la célula que los secretaba: el IFN-a o leucocitario (producido por fagocitos mononucleares), el IFN-b o fibroblastoides (producido por fibroblasto) y el IFN-g (producido por linfocitos y células NK). En la actualidad se clasifican según sus receptores y la homología de sus secuencias. Los interferones tales como el IFN-a y el INF-b, y otros más son clasificados como tipo I, y el IFN-g es el único clasificado como tipo II. (pp. 253-254).

La inhibición de la replicación y la propagación viral corresponden al mecanismo de acción por parte del IFN-a y el INF-b, por otra parte el IFN-g “estimula y activa a los macrófagos, neutrófilos y células NK en sus funciones fagocíticas y citotóxicas, además de incitar la expresión de moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad de clase I”. Villar y Dongari-Bagtzogloo obtuvieron información actual sobre la aplicación de las citocinas en la terapéutica contra enfermedades infecciosas crónicas de origen: bacteriano, parasítico, fúngico y viral. Se dice que el conocimiento de los métodos para la aplicación de citocinas es fundamental para facilitar el tratamiento de estas infecciones y limitar su toxicidad. (García, Guerrero, Castro, Medina de la Garza, 2009, pp.253-254).

La timoestimulina (TM)

La timoestimulina o con las abreviaturas TM, es un complejo polipeptídico que se extrae de glándulas tímicas de ternera, con actividad immunoestimulante y reguladora de la respuesta inmunitaria celular. Farmacológicamente es normalizadora de la actividad de linfocitos T e induce la diferenciación y maduración de las células precursoras (timocitos) a células inmunocompetentes supliendo parcialmente o potenciando las funciones tímicas. “También estimula la secreción de interleukina-2, interferón, factor de necrosis tumoral y factor estimulador de colonias granulocitos-macrófagos; los cuales tienen un importante papel en la respuesta inmunológica”. (Recalde, 1995p.14).

El uso de este immunoestimulante se ha estudiado en pacientes con inmunodeficiencias de distinto origen como: infecciones respiratorias y genitourinarias, colelitiasis, pacientes quemados tratados con antibióticos, eczema atópico, herpes, SIDA, hepatitis B crónica, cirugía. En algunas de estas inmunodeficiencias hubo una leve mejoría en cuanto a la gravedad de la infección, el recuento de linfocitos o la fiebre; pero no hubieron diferencias estadísticamente significativas, por lo que en muchos casos los resultados fueron difíciles de evaluar por presentar deficiencias metodológicas, sobre todo al tener un escaso número de pacientes, con resultados variables y en ocasiones contradictorios, haciendo todo esto más difícil para llegar a una conclusión clara. (Recalde, 1995p.14).

Glicofosfopeptical (GF)

El glicofosfopeptical (GF), también denominado AM3, es un glucopéptido extraído de la pared celular de una cepa de *Cándida utilis*, adsorbido en una matriz inorgánica de fosfato y sulfato cálcico. El GF se suele definir como un modificador de la respuesta biológica, capaz de estimular la formación de inmunoglobulinas específicas, la capacidad fagocitaria y microbiana de macrófagos y la actividad funcional de linfocitos T. Se propone que actúa sobre el sistema monocitomacrófago, las células formadoras de colonias

granulocitos-macrófagos, las células asesinas naturales (NK o "natural killer") y la producción de factor de necrosis tumoral. (Recalde, 1995, p.14).

Se ha propuesto su uso como profiláctico de posibles complicaciones infecciosas en distintos procesos, en otros estudios aislados, se ha señalado su posible utilidad en hepatitis B crónica activa ("suponiéndole" actividad antiviral). (Recalde, 1995, p.14).

Como se ha investigado no existe un tratamiento específico para cada patología y la mayoría de fármacos utilizados cuentan con una única acción (antivirales), no obstante a nivel nacional e internacional se cuenta con un fármaco el cual es utilizado para ambas patologías mencionadas en el presente trabajo tanto para el virus del papiloma humano como para el herpes genital, es un fármaco que cuenta con dos acciones farmacológicas (Antiviral- Inmunoestimulante) que lo podrían hacer más efectivo que los demás, por lo que fue de interés estudiarlo y que se menciona a continuación.

Fármaco con acción antiviral-Inmunoestimulante

Inosina pranobex.

Es un complejo de alquilamino-alcohol de inosina utilizado en una variedad de infecciones virales. A diferencia de otros tratamientos antivirales, actúa modificando o estimulando los procesos inmunes mediados por células en lugar de actuar sobre el virus directamente. Compuesto por inosina , ácido 4-acetamidobenzoico y N, N-dimetilaminoisopropanol , con actividades inmunomoduladoras y antivirales. (Pubchem, 2018, párr. 2).

Aunque su mecanismo de acción exacto se desconoce, la inosina pranobex parece actuar como un análogo de la hormona del timo, cuando se administra puede inducir la diferenciación de las células T y potenciar las respuestas linfoproliferativas contra las células transformadas o infectadas por virus. (Pubchem, 2018, párr. 2).

Inosine pranobex también está indicado para las infecciones mucocutáneas causadas por el virus del herpes simple (tipo 1 y tipo II) y para el tratamiento de las verrugas genitales como terapia adyuvante de la podofilina o el láser de dióxido de carbono. (párr.3). Farmacología: funciona al desacelerar el crecimiento y la propagación del virus en el cuerpo. También puede estimular el sistema inmune en el cuerpo, lo que ayuda a aumentar la capacidad del cuerpo para combatir estas infecciones. (Pubchem, 2018, párr.4-5).

Prospecto del Isoprinosine.

Proporcionado por Newport Pharmaceuticals International (2018).

Principio activo Metisoprinol (Inosina pranobex).

Es un fármaco inmunoestimulante prescrito en los tratamientos de varias enfermedades de etiología viral. Particularmente en enfermedades de vías respiratorias virales, enfermedades eruptivas de la infancia, herpes simplex, herpes zoster, influenza, resfrío común, encefalitis viral y otras afecciones virales que cursan con inmunodeficiencia. Además posee un excelente historial de seguridad clínica tanto en los tratamientos de corto y largo plazo. Combina las ventajas de los procedimientos de inmunización y quimioterapia para el tratamiento de los procesos virales. (párr.2).

Propiedades farmacológicas.

Acción farmacológica.

Doble mecanismo de acción que impide la replicación viral, produciéndose rápidamente la desaparición de síntomas clínicos. Ocurre una pronta y vigorosa respuesta del sistema de inmunidad con el tiempo. (párr.2).

Acción inmunológica.

La acción inmunológica se encuentra dada por el sistema inmune, esta respuesta de inosine pranobex se incrementa de diversas maneras: estimulación a la producción de células T (linfocitos T), aumento de la función de los linfocitos T asesinos, apoyo a la función de las células asesinas naturales, incremento de la actividad de las células B (linfocitos B), intensificación de la actividad fagocitaria con fortalecimiento de la respuesta inmune a nivel celular y humoral, contra los agentes que producen infección en el organismo. (párr.3).

Acción antiviral.

En cuanto a la acción antiviral de este fármaco estudios mediante la investigación demostraron las funciones en esta área, entre las que resaltan: producción de marcada elevación de la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos de las células, el refuerzo de los puentes de hidrógeno en los polirribosomas de la célula huésped. Estas funciones constituyen la eficacia de defensa contra el ADN y el ARN virales, la replicación viral se ve impedida, con respecto a la integridad histológica y funcional de la célula humana. (párr.4).

La desaparición de la sintomatología, normalización de las pruebas de laboratorio, ostensible reducción de las recidivas y el pronto reintegro del paciente a sus actividades habituales, son reflejo de la doble actividad de inosine pranobex. Además en gran variedad de estudios se ha demostrado la excelente tolerancia de los pacientes al tratamiento con isoprinosine.

Se ha demostrado que la administración de este fármaco disminuye la intensidad y el tiempo de evolución de enfermedades como: afecciones virales de las vías respiratorias, sarampión, varicela, rubeola, parotiditis, laringotraqueítis, que suelen evolucionar en períodos largos y con frecuentes complicaciones. (párr.5).

Indicaciones.

Según el prospecto analizado este tratamiento tiene indicación en infecciones virales de las vías respiratorias, en pacientes inmunodeprimidos por diferentes condiciones como el virus VIH,

su acción como coadyuvante en el tratamiento de: herpes facial, labial y genital recurrentes, también en enfermedades eruptivas de la infancia, resfríos comunes e influenza, hepatitis viral y panencefalitis esclerosante subaguda. (párr.7).

Contraindicaciones y advertencias.

En cuanto a estos parámetros, no se han elaborado estudios que indiquen que en poblaciones de pacientes en estado fisiológico de embarazo y lactancia, se halla demostrado acción teratogénica ni mutagénica con el uso de isoprinosine, se indica tener precaución considerable como cualquier medicamento. (párr.8).

Efectos adversos.

Para el caso de los efectos adversos se informa que los pacientes pueden presentar la elevación moderada de los niveles de ácido úrico en sangre. (párr.8).

Interacciones medicamentosas e incompatibilidades.

Las interacciones medicamentosas no se reportan al utilizar isoprinosine con antibióticos o sulfamidas u otro medicamento, en casos de complicaciones bacterianas, en pacientes inmunodeprimidos, no existe ninguna contraindicación para asociar isoprinosine. En cuanto a las incompatibilidades tampoco se reportada ninguna. (párr.9).

La dosificación y posología que establece el uso de isoprinosine en: infecciones virales de las vías respiratorias, pacientes inmunodeprimidos (en casos de virus VIH), enfermedades eruptivas de la infancia, resfrío común e influenza, hepatitis viral, panencefalitis esclerosante subaguda es la siguiente:

- Adultos: primera toma, 2 tabletas; luego, 1 tableta cada 8 horas.

- Niños menores de 1 año: 1 /2 cucharadita cada 8 horas. De 1 a 5 años: 1 cucharadita cada 8 horas. De 5 a 10 años: 1 1 /2 cucharaditas cada 8 horas; la duración media del tratamiento es de 7 a 10 días. Mayores de 10 años: 4 cucharaditas cada 8 horas. Es recomendable administrar isoprinosine ® al menos 48 horas después de la desaparición de los síntomas. (Newport Pharmaceuticals International,2018, p.1)

Las dosis para el Virus del Papiloma Humano y Herpes simple que se recomiendan son las siguientes:

- Tomar 2 tabletas de Isoprinosine cada 8 horas durante 10 días, descansar 20 días y repetir el mismo esquema cada mes durante 6 meses. (Newport Pharmaceuticals International, 2018, p.1)

Como se mencionó anteriormente las principales generalidades de los virus, así como los posibles tratamientos, a continuación se mencionará específicamente sobre la patología del virus del papiloma humano.

Virus del papiloma humano

Origen.

El género *Papillomavirus* fue nombrado por primera vez en el año 1930 por Shope, quien caracterizó la naturaleza transmisible de los papilomas cutáneos que afectaban a los conejos silvestres. Actualmente denominado CRPV (*Cottonail Rabbit Papillomavirus*), fue el primer virus oncogénico identificado. Entre los 50 y 60 progresos en el conocimiento de la diferenciación celular y la replicación viral. Lo que fue el desarrollo de la microscopía de inmunofluorescencia, y la mejora de la microscopía electrónica, permitió examinar la estructura de las partículas virales. (Castro, 2010, p.21).

“El análisis de los papilomas producidos por el CRPV (*Cottonail Rabbit Papillomavirus*) mostró que las partículas aparecían exclusivamente en el núcleo de queratinocitos diferenciados, en las capas superiores de las lesiones.” También se mostró que el virus debía estar presente en las capas basales. “Además se dedujo que la replicación de los virus de papilomas estaban estrechamente ligada al proceso de diferenciación de las células epiteliales escamosas”. (Castro, 2010, p.21).

Entre los años 70 hasta el inicio de los años 90 se desarrolló la genética viral y con ella la emergencia de los virus del papiloma humano, relevantes a nivel médico. “Un avance digno de destacar, fue el reconocimiento de la existencia de diversos genotipos del VPH: unos que inducían verrugas cutáneas, otros que se asociaban con la epidermodisplasia verruciforme (EV) y otros responsables de verrugas genitales.” (Castro, 2010, p.22).

En el año 1987 se determinó por Orth que las lesiones de EV progresaban hacia carcinomas de células escamosas, fueron estudiados y se encontró que estos tumores tenían dos genotipos de

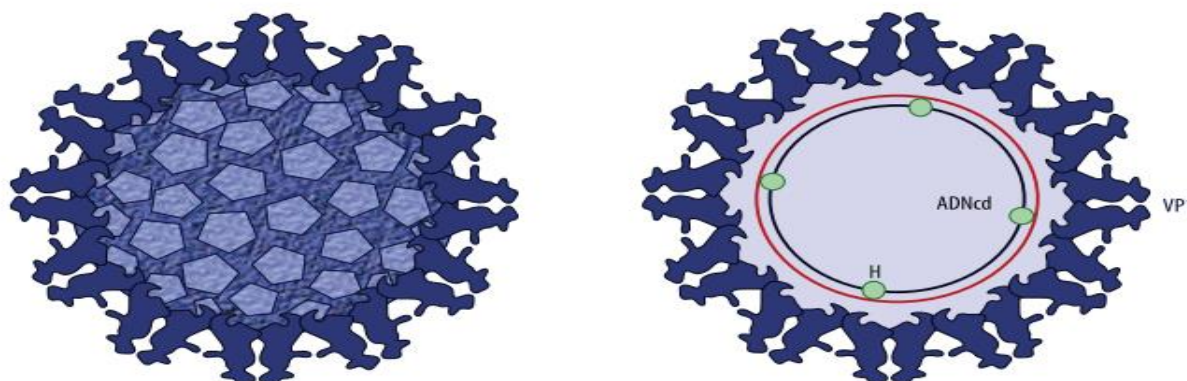
VPH: VPH5 o VPH8. Por lo cual a partir de esto se expuso que los virus del papiloma humano tenían estrecha e importante relación en tumores en humanos. También Zur Hausen en el año 1981, mostró las primeras evidencias de la relación entre los VPH genitales y el cáncer cervical. (Castro, 2010, p.22).

Además, los tipos genitales 6 y 11 fueron aislados primeramente los (presentes en verrugas genitales). Posteriormente se aislaron los tipos 16 en 1983 y 18 en 1984, que se detectaban en cánceres de cuello uterino y se determinó la existencia de VPH genitales de alto riesgo, relacionados con cáncer, y los no relacionados denominados de bajo riesgo. (Castro, 2010, p.22).

Concepto.

El del virus papiloma humano es un virus de pequeño tamaño, no encapsulado, con una estructura icosaédrica y una doble cadena de ADN circular de alrededor 7.500 a 8.000 pb. Pertenece a la familia de los Papovaviridae, incluida en el género Papillomavirus. Son parásitos especie-específicos, ampliamente distribuidos en la naturaleza e infectan tanto a aves como mamíferos. Se dice que el resultado de la infección es la formación de un crecimiento ya sea benigno, verruga, o papiloma, ubicado en cualquier lugar del cuerpo. (Concha, 2007, p. 209).

Figura 5. Estructura básica del Virus del papiloma Humano



Nota: Se observa la estructura del VPH en su forma de tipo cubierto y desnudo.

Fuente: (Vargas, 2016, p.663).

Tipos de VPH.

Se han identificado más de 180 tipos de VPH a la fecha, de los cuales 40 infectan el tracto anogenital. Son categorizados como de alto o de bajo riesgo, basado en su potencial oncogénico para causar cáncer de cuello uterino. Los tipos de VPH que causan verrugas genitales, no son los mismos que aquellos que causan cáncer cervical. (González y Núñez, 2015, p.77).

Según su riesgo oncogénico, se clasifican en dos tipos:

VPH de Bajo Riesgo (VPH-BR).

- 6, 11, 40,42, 43, 44, 54, 62, 70, 72 y 81.

VPH de Alto Riesgo (VPH-AR).

- 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68,73 y 82.

Se dice que los estudios epidemiológicos atribuyen variaciones poblacionales, en la relación causa-efecto de los distintos tipos virales. También se menciona la prevalencia e implicación de las patologías de alto grado y carcinoma teniendo los tipos 16, 18, 56. Y los tipos 6 y 11 para patologías tipo condilomatoso. (Causan el 90% de verrugas genitales). (Rincón, Pareja, Jaramillo y Aristizabal, 2007, p.203).

Los virus del papiloma humano de alto riesgo como se mencionó anteriormente pueden causar cáncer, a continuación se hablará sobre algunos tipos de cáncer que se pueden producir a raíz de este virus.

Cáncer del cuello uterino.

Es el cáncer más común relacionado con el virus del papiloma humano en las mujeres. En la mayoría de casos es el responsable de los cánceres de cuello uterino. Se puede detectar en sus etapas iniciales e incluso prevenirse con pruebas rutinarias de detección. La prueba de

Papanicolaou detecta cambios en las células cervicales causados por la infección con este virus. (Sociedad Americana contra el cáncer, 2017, párr.13)

Cáncer Vaginal.

“Los cánceres de vagina son menos frecuentes que los de vulva, no se ha encontrado una clara asociación de cánceres de vagina y cánceres de cuello uterino, muchos carcinomas de células escamosas están precedidos por neoplasias intraepitelial de la vagina “, en cuanto al carcinoma de células claras de la vagina, este posee relación con la exposición de: (dietilestilbestrol en el útero o una malignidad previa ginecológica), aumentando el riesgo con la irradiación pélvica. (Castro, 2010, p.49).

Cáncer anal.

El lugar de aparición es en el canal anal y se encuentra clasificado como tumores de piel. “El canal anal está revestido en parte superior por mucosa colorectal, en el inferior por epitelio escamoso, con una zona de transición de epitelio especializado. La mayoría son cánceres de células escamosas.” Es más frecuente en mujeres que en hombres en una relación de 2:1, pero se puede invertir en el caso de hombres homosexuales y bisexuales, personas portadoras de sida, el fumado, el coito anal, y el número de parejas sexuales en toda la vida, son factores que predisponen a la aparición del cáncer de ano. “En la zona anal, los tipos de VPH de alto riesgo más frecuentes fueron, en orden decreciente, HPV 53, 18, 16. Las causas más frecuentes de tipos de bajo riesgo de VPH fueron 61, 6”. (Castro, 2010, p.50).

Cáncer de vulva.

La distribución geográfica no es semejante a la del cáncer cervical, Europa ha tenido mayor prevalencia y Asia, África y América una menor. Los tumores en su mayoría son carcinomas epidermoides, algunos reconocidos como el tipo verrugoso y el balanoides, asociados con la infección del virus del papiloma humano y lesiones precursoras de la neoplasia intraepitelial vulvar y el tipo verrucoso. (Castro, 2010, p.49).

Cáncer de pene.

El cáncer del pene es un cáncer poco común a nivel mundial con un porcentaje menos del 0,5% de los cánceres en el sexo masculino. El VPH-ADN se puede detectar cerca de un 40-50 % de todos los cánceres de pene, y los estudios serológicos han confirmado el papel de los tipos de VPH: 26 y 18.”. Se ha dicho que la circuncisión del pene evita tres veces el riesgo de padecer de cáncer de pene, porque tiene un potencial de protección de enfermedades de transmisión sexual, que ocurre por una mayor ventilación de las secreciones vaginales. (Castro, 2010, pp.48-49).

Cáncer de boca y garganta.

El VPH se detecta en algunos cánceres de boca y garganta que afectan tanto a hombres como a mujeres. La mayoría de los cánceres se localizan en la parte trasera de la garganta, incluyendo la base de la lengua y las amígdalas, siendo estos los más comunes vinculados con el VPH en los hombres. Ninguna prueba estándar tiene evidencia para encontrar a estos cánceres en etapas iniciales, no obstante, muchos de los casos pueden ser detectados durante los exámenes de rutina. (Sociedad Americana contra el cáncer, 2017, párr.23).

Tabla 5. Tipos de cáncer asociado a virus del papiloma humano

Cáncer del papiloma humano	% asociado a tipos del virus Adultos
Cervical	≥ 95%
Vaginal	50%
Vulvar	→ 50%
Pene	80%
Anal	88%
Bucofaringeo	20%
No melanomatoso de la piel o células escamosas cutáneas	90%

Nota: Como se muestra en la tabla anterior el cáncer cervical es que el más se relaciona con el virus del papiloma humano.

Fuente: (Ramos, 2012, p.326).

Ciclo de vida del VPH.

El ciclo se encuentra estrechamente ligado al crecimiento y diferenciación de las células epiteliales hospederas. Su ciclo productivo inicia infectando a las células poco diferenciadas de las capas basales del epitelio, donde empieza la transcripción de sus genes. Las células de los estratos bajos del epitelio son alcanzadas a través de lesiones, micro-heridas y abrasiones del tejido. El virus se une a su célula blanco por medio de un receptor de membrana, la molécula $\alpha 6$ -Integrina. Una vez ocurrida la infección el virus se establece dentro del núcleo de las células basales. (Sanabria, 2009, párr.17).

Una vez las células infectadas se diferencian y migran desde la capa basal hacia el estrato espinoso del epitelio y la replicación viral se estimula, produciendo la acumulación de viriones en el interior del núcleo. Las moléculas de ARN mensajero viral en las distintas etapas de diferenciación de las células infectadas muestran que la expresión de los genes tempranos ocurre a lo largo de todos los estratos epiteliales, sin embargo, la expresión de los genes tardíos se observa solamente en los queratinocitos completamente diferenciados de los estratos más superficiales, donde también ocurre el ensamblado de las cápsides virales que dan lugar a la formación de viriones. (Sanabria, 2009, párr .18).

Posteriormente siguen las fases bien definidas pero variables en la infección transitoria y en el desarrollo de lesiones premalignas y malignas del cuello uterino que se han determinado por medio de marcadores celulares. Los VPH no presentan una fase lítica, por lo que cuentan con características propias de las células que los refugian para propagar su progenie, que es liberada cuando las células terminales del estrato corneo pasan por un proceso de descamación. (Sanabria, 2009, párr .19).

Transmisión del VPH.

Se da generalmente por el contacto directo permitiendo así su transferencia entre las células epiteliales; las vías de transmisión pueden ser: por contacto sexual principalmente, por sangre, por vía perinatal, por infección vertical entre otras. El virus del papiloma humano es responsable de

enfermedades altamente contagiosas que afectan a los humanos. (Vásquez, Rótela y Ortiz, 2017, p.74).

Formas clínicas de la infección por VPH.

Vásquez, Rótela y Ortiz en el (2017), mencionan que estas formas clínicas de la infección son variables y que conllevan desde estados asintomáticos con resolución de la infección sin tratamiento hasta la presencia de cáncer cervicouterino invasivo que puede llevar a la muerte. Estas infecciones se clasifican en:

Infección latente.

“No presentan lesiones visibles y solo se detectan al momento de la consulta médica y exámenes paraclínicos como la citología”. (Vásquez, Rótela y Ortiz, 2017, p. 74)

Infección subclínica.

“Se diagnostica mediante colposcopia ya que solo mediante esta las lesiones son visibles tras la aplicación de ácido acético al 3-5%, por lo que es de suma importancia su diagnóstico”. (Vásquez, Rótela y Ortiz, 2017, p. 74)

Infección clínica.

“Se manifiesta como condilomas acuminados en mucosa, verrugas genitales, papilomas venéreos”. (Vásquez, Rótela y Ortiz, 2017, p. 74).

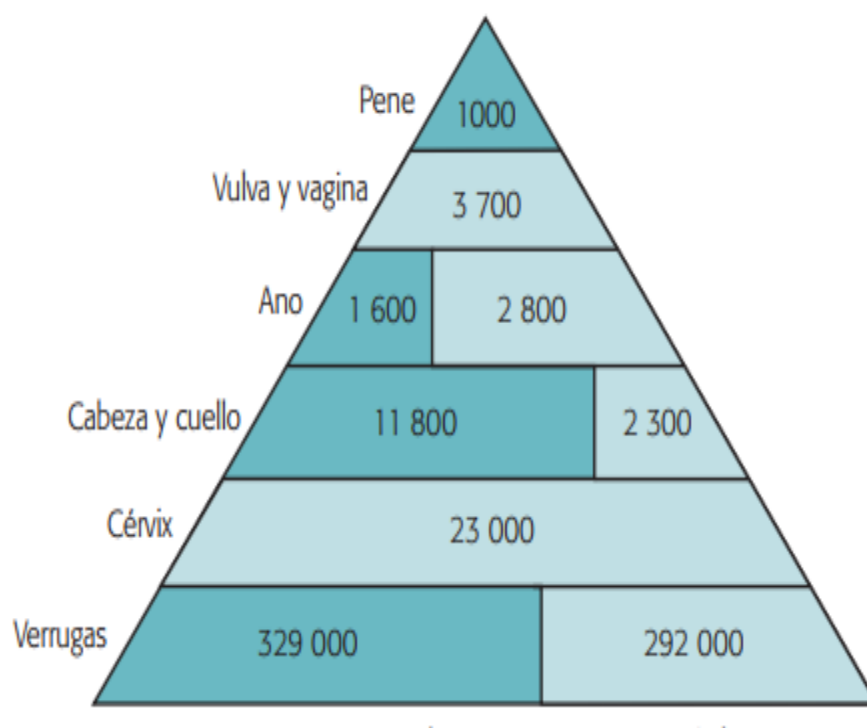
Epidemiología.

Según Ramos (2012). Para el virus del papiloma humano se mostró un estudio de prevalencia desarrollado conforme con las áreas geográficas en el mundo, donde por ejemplo en Canadá es de un 13.3%, en México de un 14.5%, en Sudamérica del 16.6%, en Europa del 15.3%

(sobre todo en Francia), en China del 18% y en África hasta del 41%. Por lo tanto se obtiene que esta enfermedad tiene una incidencia variable en diferentes partes del mundo, al igual que el tipo de virus que prevalece en cada área. (pp.319-320).

Esto último es importante al momento de la detección, diagnóstico y tratamiento para cada caso. De la misma manera, la elevada incidencia de lesiones de tipo condilomas o verrugas es la más frecuente (Figura 4.), por lo que también este resultado promueve el interés en las decisiones clínicas al momento de establecer una estrategia de prevención. (pp. 319-320).

Figura 6. Pirámide de casos nuevos de cáncer y verrugas genitales (HPV 6, 11, 16 y 18) en hombres y mujeres en Europa



Nota: Datos presentados por Giuliano en el Congreso Mundial EUROGIN en el 2011, dado por los números de casos en Europa enfatizado por sexos y áreas anatómicas de mayor incidencia, observándose con claridad la elevada incidencia de lesiones de tipo condilomas o verrugas siendo la más frecuente (329 000).

Fuente: (Ramos, 2012, p.320).

Cuadro clínico.

Es importante mencionar que el virus del papiloma humano suele ser asintomático la mayoría de veces, sin embargo, se ha mostrado la presencia de verrugas y condilomas asociados al mismo y que permiten dar alerta sobre la enfermedad.

Infección asintomática.

La infección por VPH generalmente es asintomática. La mayoría de las infecciones no son asociadas con cualquier signo o síntoma de infección, y muchas infecciones claras. La prueba de ADN del VPH no se recomienda para infección por VPH no aparente o subclínica, excepto en situaciones específicas relacionada con la detección y el control del cáncer de cuello uterino. Además, la prueba de ADN no se recomienda para personas con verrugas anogenitales. No hay indicación para pruebas de VPH para hombres; la infección en los hombres es común, la identificación de la infección no previene enfermedades o cánceres asociados con el VPH, y ninguna terapia ha identificado que erradica la infección. Además, examinando parejas masculinas de mujeres con infección subclínica (para quienes se han encontrado anomalías en la prueba de Papanicolau) no se conoce beneficio. En esta situación, es probable que la mayoría de las parejas sexuales ya ha sido infectadas. (Dunne y Markowitz, 2006, p.625).

Verrugas anogenitales.

Dunne y Markowitz (2006). Más del 90% de los casos de verrugas anogenitales están asociadas con los tipos de VPH de bajo riesgo: 6 y 11. El tiempo promedio para el desarrollo de una nueva verruga anogenital, después de la infección con los tipos de VPH 6 y 11 es relativamente corto de 2 a 3 meses; sin embargo, no todas las personas infectadas con estos tipos de VPH desarrollan verrugas genitales. Un importante factor de riesgo para el desarrollo de verrugas

anogenitales es la inmunosupresión en el caso de: infección por VIH, un trasplante de órgano o enfermedad renal. (p.626).

Las verrugas genitales pueden ser tratadas; sin embargo, muchas verrugas regresan sin intervención.” El tratamiento de las verrugas anogenitales es determinado por el tamaño de la verruga, la ubicación, el número, la preferencia del paciente, costo del tratamiento, conveniencia, efectos adversos y experiencia del proveedor.” Los tratamientos se caracterizan por ser aplicados por el mismo paciente o modalidades aplicadas por el proveedor. La eliminación de las verrugas anogenitales, ya sea asociado con el tratamiento o no, se asocia con la recurrencia de un 30%. (Dunne y Markowitz, 2006, p.626).

Verrugas genitales.

Estas aparecen como lesiones planas, pequeños bultos con forma de coliflor o protuberancias más pequeñas con forma de tallo. En las mujeres, las verrugas genitales aparecen mayormente en la vulva pero también pueden presentarse cerca del ano, el cuello del útero o en la vagina. En los hombres, las verrugas genitales aparecen en el pene y el escroto o alrededor del ano. Es poco común que las verrugas genitales generen dolor o incomodidad, aunque es posible que piquen. (Mayo Clinic, 2017, párr.5).

Verrugas comunes.

Las verrugas comunes conocidas también como verrugas vulgares, son lesiones únicas o múltiples que aparecen generalmente en las manos y en otras partes del cuerpo, con coloración que asemejan la de la piel o de color negro, son hiperqueratósicas y con superficie irregular, tienen una evolución tórpida, y que desaparecen espontáneamente en un aproximado de dos años. (Vargas, 2016, p.665).

Verrugas plantares.

“Las verrugas plantares o clavos plantares son lesiones redondeadas localizadas en las plantas de los pies, son dolorosas a la presión lo que puede dificultar la acción de caminar “. (Vargas, 2016, p.665)

Verrugas planas.

Las verrugas planas son más frecuentes en niños que adolescentes y personas mayores, se localizan en la cara, la frente, el cuello o en áreas de extensión de las extremidades. Las lesiones son pápulas asimétricas, poco levantadas, con discreta queratosis, la coloración de estas lesiones es rosada o castañas claras; cuando se presentan en gran número dificultan su tratamiento. Las lesiones pueden regresar en 2-7 meses. (Vargas, 2016, p.665).

Las verrugas periungueales o subungueales.

Lesiones hiperqueratósicas e irregulares que se localizan en el lecho ungueal y en las áreas que rodean la uña. Las lesiones causan la destrucción de la uña (onicolisis). “Las verrugas liformes son proyecciones papilomatosas alargadas de 1-3 mm de diámetro y pocos milímetros de longitud, del mismo color de la piel circundante, aparecen en la cara (regiones periorales, perinasales o perioculares) y en el cuello”. (Vargas, 2016, p.665)

Condiloma acuminado o tumor de Buschke-Löwenstein.

Los condilomas acuminados comprometen zonas genitales que poseen epitelio escamoso estratificado, son lesiones verrucoides que aparecen en el área genital, asociadas a los genotipos 6 y 11 y son por

lo general de carácter benigno. Las lesiones son de tipo proliferativo exofítico con el aspecto típico de coliflor. En algunas oportunidades son voluminosas, pueden aumentar de tamaño en casos de inmunosupresión y embarazo y convertirse en causa de parto distócico. Por su carácter multifocal debe hacerse un examen ginecológico completo incluido la colposcopia. Se vinculan a la actividad sexual de inicio precoz, historia de múltiples parejas sexuales o contactos sexuales con pareja promiscua. Esta patología puede por tanto relacionarse con otras enfermedades de transmisión sexual. Estudios prospectivos de pacientes infectados han mostrado que dos terceras partes de los compañeros sexuales de pacientes con condilomas, desarrollan lesiones anogenitales en el transcurso de dos años. (Vargas, 2016, p.665).

Tabla 6. Genotipos del VPH implicados en patología de humanos

Localización	Tipo de lesión	Genotipos involucrados
Piel	Verruga plantar	1, 63
	Verruga plana	2, 27, 29, 57
	Verruga vulgar	3, 10, 28
	Verruga pigmentada	4, 65
	Verruga de carnívero	7, 40
	Epidermodisplasia verruciforme	5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19-25, 36, 46, 47-50
Mucosa	Genital (condiloma acuminado)	6, 11
	Genital (CA). Riesgo alto.	16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 y 73
	Genital (CA). Riesgo alto probable.	26, 53, 66.
	Neoplasias de piel y genitales	26, 51
	Oral (hiperplasia epitelial focal). Enfermedad de Heck	13, 32
	Papilomatosis laríngea.	6, 11, 30, 53

Nota: Tanto a nivel de piel como de mucosas se observa la presencia de lesiones tipo verrugas y condilomas a nivel genital.

Fuente: (Vargas, 2016, p.666).

Ramos (2012), define las principales lesiones específicas del virus del papiloma humano.

Lesiones del cérvix.

Algunos estudios señalan que en este tipo de lesiones puede ser hasta de 20 años. Un protocolo realizado en un grupo numeroso de pacientes informó que hasta un 30% de las personas se diagnosticaban con una lesión de bajo grado por citología; la probabilidad de una regresión de una lesión de bajo grado es del 61% a los 12 meses y del 91% a los 36 meses de seguimiento. La probabilidad de progresión en una lesión del alto grado se considera de 3% y este dato es importante para no instituir un tratamiento innecesario de estos casos. (p.325).

Existen muchas maneras de estadificar el cáncer de cérvix de acuerdo con la International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), el American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) y la American Cancer Society (ACS). (pp.325-326).

Lesiones anales.

Las lesiones en el área perineal son muy frecuentes, pero recientemente las lesiones en el área anal han cobrado importancia principalmente por su alta incidencia y dado el caso por generar casos cancerosos. Se calcula que se presentan alrededor de 35/100 000 casos de cáncer anal. (p.326).

Además, el mayor problema radica en que no existen guías clínicas sobre cómo evaluar o estandarizar el diagnóstico de estos casos. Sin un progreso en el diagnóstico oportuno de estos casos, no se contará con una atención oportuna. No se requiere el contacto sexual anal en todos los casos para que exista infección anal por VPH. (p. 326).

Lesiones en pene.

Se dice que a pesar de que las lesiones de pene son poco frecuentes, sí existen nuevos datos sobre la prevención y la incidencia. La circuncisión tiene la más alta incidencia en países como

Israel, donde no existen casos de cáncer de pene por cada 100 000 habitantes, en comparación con otros países como Uganda, y donde esta práctica es casi nula la incidencia del cáncer es la más alta. (p. 327).

Lesiones cutáneas.

Las lesiones benignas de tipo cutáneas corresponden a.

- La verruga vulgar la cual es causada por los tipos 2, 4, 26.
- La verruga plana por los tipos 3, 28 y 49.
- La verruga plantar por el tipo 1.
- La verruga de piel por los tipos 75, 76 y 77.
- Los papilomas diseminados por el tipo 41.
- El queratoacantoma por el tipo 37.
- La queratosis actínica por el tipo 36.
- El quiste epidermoide por el tipo 60.

También para las lesiones de tipo malignas encontramos.

- El carcinoma cutáneo escamocelular del tipo 48.
- El melanoma maligno del 38. (p.328).

Lesiones en las mucosas no genitales.

De las lesiones malignas.

- El papiloma laríngeo es causado por el tipo 11.
- Lesiones orales por los tipos 72 y 73.
- El carcinoma laríngeo es efecto de los tipos 30 y 11.

De las lesiones benignas en las mucosas también deben mencionarse.

- El condiloma acuminado por los tipo 6 y 54.
- Lesiones papilomatosas pigmentadas por el tipo 65.
- El tumor de Bowen por los tipos 34 y 55.
- El condiloma acuminado gigante por los tipos 6 y 11.
- El condiloma plano por los tipos 6, 11, 18 y 3.
- Lesiones sin afección por el tipo 53. (p.328).

Factores de riesgo.

Ramos (2012) menciona que los factores pueden dividirse dependiendo del sexo:

En la mujer.

- Edad de 20 a 24 años.
- Cuando se inicia o intensifica la vida sexual activa de la mujer.
- El número de parejas sexuales que ha tenido en su vida.
- El inicio temprano de una vida sexual activa.
- Además del comportamiento sexual de la pareja, es decir, si una pareja es de alto o bajo riesgo.
- Fumar y usar anticonceptivos orales.
- Se ha mencionado en relación con el virus del papiloma humano y el VIH una pareja no circuncidada. (p. 322-323).

En el hombre.

- Edad temprana de 25 a 29 años.
- El número de parejas que han tenido en su vida y no estar circuncidados.
- Es importante definir que una pareja de alto riesgo es aquella que ha tenido contacto con múltiples parejas, que no tiene una referencia exacta de su estado de salud o que las parejas se dedican a la prostitución.

- El uso del condón puede ayudar a reducir el riesgo, pero no protege por completo.
- Presencia de varios tipos de virus del papiloma humano en una persona. La variedad incrementada en un mismo tiempo le confiere resistencia y favorece su permanencia en el paciente. (p.323).

Patogenia de la infección por el virus del papiloma.

El ciclo vital inicia con la infección de la capa basal de las células epiteliales, donde se ven expresadas las proteínas E1 y E2 del virus asociadas a la replicación y transcripción del ADN viral. Por otra parte las proteínas E5, E6 y E7 son las encargadas de inducir la proliferación de las células basales y las para-basales, dando como resultado la hiperplasia epitelial. Lo que son las capas más superficiales de la epidermis se expresan con las proteínas L1 y L2 codificando la cápside y posteriormente el ensamblaje de las partículas virales. (Concha, 2007, p. 210).

A su vez, la inmunidad celular y la inmunidad innata son los factores más importantes en cuanto a la resistencia del huésped, lo que es dado por el infiltrado de células T y la necrosis celular observada en el sitio de regresión de las verrugas, como la participación de células presentadoras de antígenos y la secreción de citoquinas pro-inflamatorias. (Concha, 2007, p. 210).

Diagnóstico.

El diagnóstico oportuno se utiliza como único vehículo para realizar un tratamiento de inmediato, así mismo disminuir la mortalidad. Entre los estudios para el diagnóstico del VPH de alto riesgo destaca el Papanicolaou en tamizajes de programas convencionales que es muy utilizado a nivel mundial. En el caso del hombre se ha utilizado la técnica de reacción de polimerasa en cadena (PCR) y sus variaciones. Esta técnica permite detectar hasta 3,9 copias del ADN viral al comienzo de la reacción. (Vásquez, Rótela y Ortiz, 2017 p.74).

En cuanto al diagnóstico de las verrugas es realizado por medio de la presentación clínica en la consulta médica, es decir en físico con la o el paciente portador. Hoy en día se habla del cribado, que se define como la medida de prevención para el diagnóstico de la enfermedad en una población

sana, y debe tener como diana la detección de una NIC 3 o NIC 2. (Vásquez, Rótela y Ortiz, 2017 p.74).

A su vez, Concha (2007), menciona entre métodos diagnósticos que se han desarrollado para las infecciones por virus del papiloma humano genital los siguientes:

- Ensayo en base a reacción de polimerasa en cadena (PCR-based assay- Amplicor VPH; Roche Diagnostic, Basel, Switzerland), disponible en Europa. Este ensayo identifica a 30 genotipos, incluyendo 13 clasificados como de alto riesgo u oncogénicos.
- Reacción de polimerasa en cadena y ADN/ARN viral mediante la prueba de captura de híbridos 2 (Hybrid capture® 2-HC2; Digene, Gathesburg, MD, E.U.A.). Corresponde a una prueba rápida en lote menos de 2 horas, para detectar por lo menos 13 genotipos oncogénicos.
- El Programa para la Tecnología Apropriada para la Salud (PATH), en colaboración con Arbor Vita Corporation (E.U.A.), se encuentra en proceso una segunda prueba, es una tira de flujo lateral, para la detección de la proteína E6 en los tipos oncogénicos de VPH, en menos de 20 minutos.

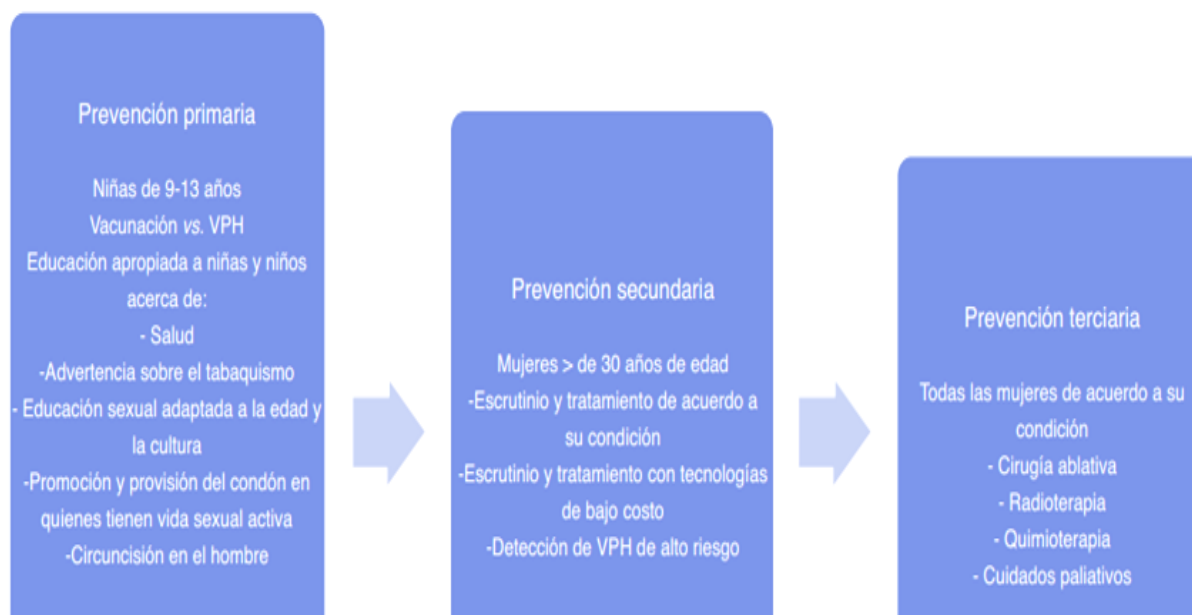
También, el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología hizo entrega de una guía para la utilización de estas técnicas, así como de recomendaciones para la interpretación de resultados citopatológicos y tecnología en el diagnóstico celular. Para el diagnóstico de las verrugas comunes se debe basar en su presentación clínica, su localización anatómica y su histología. En la mayoría de los casos no es necesaria la identificación del genotipo viral, ya que todos corresponden a tipos de bajo riesgo o benignos (VPH 11 en papilomatosis laríngea; verrugas vulgares: VPH 2, 27 y 57; verrugas planas: 3 y 10; manos y pies: VPH 1. (p.210).

Entre los exámenes disponibles ninguno para la detección de genotipos mucosos ha sido aprobado por la Food and Drug Administration (FDA), para su utilización en tipos cutáneos. Para el caso de estudios de carcinomas cutáneos no melanoma, lo ideal es realizar otra técnica como una RPC anidada, para identificar la presencia de la mayor cantidad de tipos cutáneos. (p.211).

Prevención.

La identificación del virus del papiloma humano como principal agente etiológico del cáncer cervicouterino ha permitido desarrollar diferentes medidas para su detección y prevención. Existen pruebas convencionales como la citología cervicovaginal, la cual ha permitido reducir la mortalidad en países desarrollados. Al respecto se señala que el éxito no reside en la sensibilidad de la prueba, sino en la repetición constante de la misma y en el seguimiento sistematizado de mujeres con anomalías citológicas. Dicha aseveración muestra la realidad de la situación en esta región del mundo. (Ochoa, Guarneros de Regil y Velasco, 2015, p.159).

Figura 7. Esquema con los tipos de prevención ante el VPH



Nota: Como se muestra en este esquema la prevención va desde la edad, sexo, riesgo social y su estado fisiológico.

Fuente: (Ochoa, Guarneros de Regil y Velasco, 2015, p.160).

Tratamiento.

No existe cura para el virus del papiloma humano, sin embargo, la utilización de fármacos antivirales en las fases iniciales de la enfermedad pueden ser una herramienta muy útil para retrasar la expansión y contagio de la infección. El objetivo de utilizar esta categoría de fármacos radica en interrumpir la transmisión de la infección y disminuir la gravedad de la enfermedad.

El éxito de los fármacos antivirales dependerá de la localización de la lesión, su tamaño, el costo que requiera el tratamiento, la tasa de recurrencia después de la eliminación de la lesión, el número de administraciones que sean requeridas para una respuesta completa y las reacciones adversas producidas por cada uno de los fármacos.

Herpes Genital

Origen.

El virus del herpes simplex se encuentran entre las infecciones más comunes que afectan al hombre desde la antigüedad. Hipócrates describió el *Herpes labialis*. La primera descripción del herpes genital se realizó en 1736 por el medico Astruc y entre los años 1910 y 1920 se demostró la naturaleza infecciosa de las lesiones herpéticas, esto porque producían lesiones en las córneas de ratones con material de queratitis herpética y de *Herpes labialis*. (Cotarelo, 1997, p.13).

“Los diversos estudios realizados en los últimos años han ayudado a entender la biología molecular del VHS, sus mecanismos de latencia y recurrencia, así como a lograr los primeros fármacos útiles en determinadas infecciones por VHS”. (Cotarelo, 1997, p.13).

Concepto.

El Herpes Genital es una enfermedad de transmisión sexual que no tiene cura, causado por el virus del *Herpes simplex tipo II*, que pertenece a la familia del Herpesviridae. Estudios han

reportado el virus del *Herpes Simplex tipo I* como causa del Herpes Genital. (Hernández, 2008, pp.1-2.)

Tipos de virus del herpes simple.

Se ha subdividido el virus del herpes simple en dos subtipos, VHS-1 y VHS-2. Las diferencias entre los dos subtipos radican en la parte clínica, epidemiológica, bioquímica y biológica. Las diferencias antigénicas entre VHS-1 y VHS-2 se detectan por una gran diversidad de métodos serológicos, como lo son: inmunofluorescencia, microneutralización y ELISA. Se pueden detectar diferencias genómicas mediante análisis del ADN de los virus aislados. (Cotarelo, 1997, p.14).

Tabla 7. Tipos de herpesvirus humanos

TABLA 1.- TIPOS DE HERPESVIRUS			
Herpesvirus humanos	Abreviatura	Grupo	Tamaño molecular
Herpes simple tipo 1	HSV-1	α	152 Kbp
Herpes simple tipo 2	HSV-2	α	155 Kbp
Virus Varicela Zoster	VZV	α	125 Kbp
Virus Epstein-Barr	EBV	γ	175 Kbp
Citomegalovirus	HCMV	β	>229 Kbp
Herpesvirus tipo 6	HHV-6	β	159 Kbp
Herpesvirus tipo 7	HHV-7	β	145 Kbp
Sarcoma de Kaposi herpesvirus	HHV-8 o KSHV	γ	160-170 Kbp

Nota: Tipos de herpesvirus, alrededor de 8 que engloban esta familia, destacando el herpes simple tipo 2 con el grupo (α).

Fuente: (Bascones, 2011, p.13).

VHS-1.

La infección por VHS-1 es muy contagiosa, frecuente y endémica en todo el mundo. Se adquiere mayoritariamente durante la infancia y dura toda la vida. La mayoría de las infecciones por VHS-1 son herpes labiales (infecciones en la boca o a su alrededor, por lo que se denomina en ocasiones herpes bucal, labial o bucofacial), si bien algunas son herpes genitales (infecciones en la zona genital o anal). (OMS, 2017, párr.3)

VHS-2.

La infección por VHS-2 está muy extendida en todo el mundo y se transmite casi exclusivamente por vía sexual. El VHS-2 es la causa principal del herpes genital, aunque también hay casos causados por el virus de herpes simple de tipo 1 (VHS-1). La infección que provoca el VHS-2 dura toda la vida y no tiene cura. (OMS, 2017, párr.21).

Tabla 8. Principales diferencias entre el Virus del herpes simple 1 y 2.

CARACTERÍSTICAS	VHS-1	VHS-2
Infecciones urogenitales	- (10-30%)	+ (70-90%)
Infecciones no genitales:		
- Labial	+ (80-90%)	- (10-20%)
- Queratitis	+	-
- Panadizo (manos)	+	-
- Encefalitis (adulto)	+	-
Infección neonatal	- (aprox. 30%)	+ (aprox. 70%)
Transmisión	No genital	Genital
Focos en monocapas de embrión de pollo	-	+
Sensibilidad a temperatura (40°C)	-	+
Sensibilidad a heparina	+	-
Formación de sincitios en células embrionarias de riñón humano	-	+

Nota: En esta imagen se recalca con un 70-90% de las infecciones urogenitales por parte del VHS-2.

Fuente: (Cotarelo, 1997, p.15).

Ciclo de vida.

Retamal et al (2015) menciona que inicialmente en el ciclo infectivo de los VHS, se da con la unión del virus a la membrana de la célula hospedera y la fusión del virión con esta. Los pasos ocurren por cuatro glicoproteínas virales (gB, gD, gH y gL, además de gC para VHS-1), de las dos cuales entran en contacto directo con receptores específicos presentes en la célula blanco para VHS-2 (tres en el caso de VHS-1), que luego desencadenan la fusión del virus. El primer paso ocurre con la unión de gB a proteoglicanos de heparán sulfato (HSPG) en la superficie de la célula hospedera. El rol de esta proteína puede ser sustituida por gC en VHS-1. (p.59).

El siguiente paso, consiste en la interacción específica de gD con uno de sus dos receptores principales: nectina-1 (PVRL1; poliovirus receptor-related1) o HVEM (herpesvirus entry mediator, TNFRSF14) permitiendo un mejor anclaje del virión a la superficie de la célula blanco y la activación de las otras dos glicoproteínas virales de superficie necesarias para activar el proceso de fusión de membranas (gH y gL). La interacción de gD con cualquiera de estos dos receptores induce modificaciones estructurales en gD que a su vez conducen a la activación del complejo gH/gL en la superficie viral promoviendo la capacidad de fusión de gB. (Retamal, 2015, p.59).

Luego de la fusión de la membrana viral con la membrana de la célula blanco, proteínas del tegumento dirigen la cápside viral hacia el núcleo de la célula hospedero a través de microtúbulos. Aquí, el ADN viral es inyectado al núcleo a través de poros nucleares y el VHS inicia la expresión secuencial de sus genes comenzando con la transcripción y traducción de genes virales inmediatamente tempranos (immediate early o alfa). Los productos de estos genes juegan roles importantes en el control de la célula infectada e inhiben algunos mecanismos anti-virales tempranos de las células.

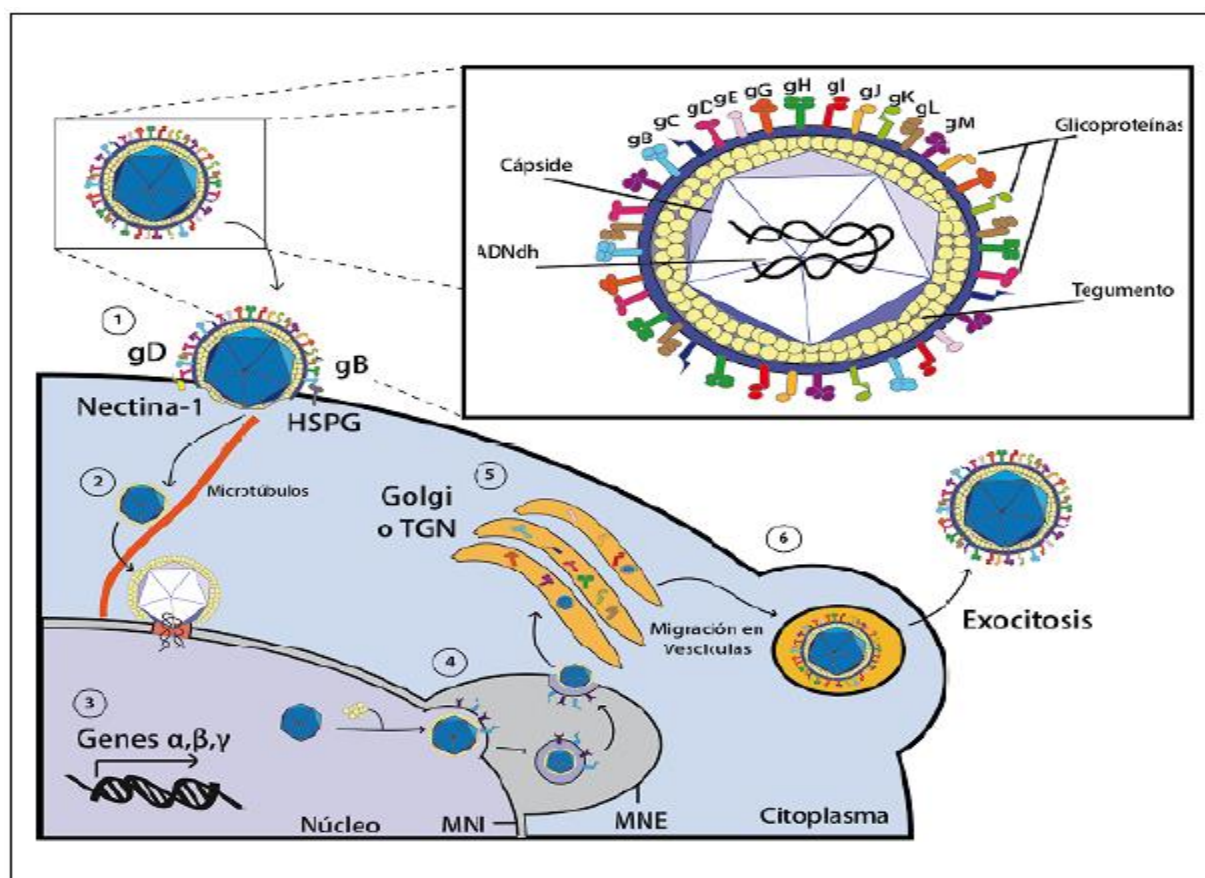
Posteriormente, le siguen la expresión de genes tempranos (early, o beta) involucrados en la replicación del material genético del virus, como así también en pasos regulatorios de este. (Retamal, 2015, p.59).

Una vez que se da el proceso anterior, el material genético del virus es replicado por medio de un intermediario circular transitorio conocido como rolling circle, el genoma lineal resultante es luego encapsidado en el núcleo de la célula infectada. Finalmente, el virus promueve la transcripción y traducción de genes que se expresan más tardíamente y se denominan tardíos tempranos (early late o γ -1); involucrados principalmente en la expresión de proteínas. (Retamal, 2015, p.59).

En este proceso, la cápside es secuencialmente envuelta y desenvuelta en membranas del núcleo hasta la superficie celular, pasando por compartimentos celulares internos tales como espacio perinuclear, citoplasma y aparato de Golgi. En la actualidad, se han postulado varios modelos para la salida de VHS desde el interior de células infectadas. Uno de estos modelos postula que la cápside, recubierta con algunas proteínas del tegumento, saldría del núcleo mediante un proceso de envoltura y desenvoltura a través de las membranas internas (MNI) y externas (MNE) del núcleo. En este proceso, la cápside sería envuelta para ingresar al espacio perinuclear y luego desenvuelta, mediante fusión de las membranas lipídicas, para entrar al citoplasma celular. (Retamal, 2015, p.60).

En el citoplasma, la cápside estaría recubierta con más proteínas del tegumento para poder ingresar al aparato de Golgi. Aquí la cápside se ve envuelta nuevamente, pero hacia el aparato de Golgi para obtener el manto lipídico y glicoproteínas de superficie, formando un virión infectante, luego es transportado a través de la vía trans-Golgi (trans-Golgi network; TGN) a la superficie celular en vesículas y es liberado al espacio extracelular. (Retamal, 2015, p.60).

Figura 8. Ciclo del virus del herpes simple.



Nota: Estructura y ciclo del virus del herpes simple. La infección de una célula blanco, involucra al menos cuatro glicoproteínas virales en la superficie del virión. (gB, gD, gH y gL, además de gC para VHS-1).

Fuente: (Retamal, 2015, p.59).

Transmisión del herpes genital.

Como indica Hernández (2008). El virus del herpes simple es transmitido por el contacto de la piel y las mucosas con lesiones visibles o no visibles.

La transmisión viral puede ocurrir durante las tres fases: El pródromo, el desarrollo y la cura. Adicionalmente, la transmisión también puede ocurrir durante los períodos asintomáticos,

especialmente en los primeros 2 años, después de la infección. En los síntomas prodrómicos, algunos pacientes experimentan dolores punzantes y entumecimiento en glúteos y muslos, dolores de cabeza, irritabilidad y apatía. Los síntomas típicos son vesículas dolorosas que producen úlceras en la piel genital. (Hernández, 2008, p.3)

Los pacientes también experimentan fiebre y glándulas abotagadas. Las lesiones usualmente aparecen en el pene, vulva o cerviz, siendo dolorosas a la palpación y produciendo una sensación conocida como un alfilerazo del tamaño de un guisante. El herpes genital tiene alrededor de una recurrencia de cinco veces al año. (Hernández, 2008, p.3)

Epidemiología.

Se dice que las áreas de mayor prevalencia son África Subsahariana, con un 80% de personas infectadas menores de 35 años y también América. En el caso de Europa Oriental, la prevalencia es más baja que en Europa occidental. El área de menor prevalencia es Asia. Un estudio de cohorte realizado en Akaki, Etiopía, muestra que alrededor de la mitad de la población urbana es positiva a anticuerpos. Por otra parte, Gottlieb declara que el herpes genital constituye la enfermedad de transmisión sexual de mayor prevalencia con un 22% en los Estados Unidos de América. (Hernández, 2008, p.2)

La incidencia es de 0,8 a 5,1 de personas por año. Sin embargo, la mayoría de las personas se muestran asintomáticas. Existen diferencias de género en la prevalencia de anticuerpos para el herpes simple tipo 2, donde este es mayor en las mujeres que en los hombres, siendo la frecuencia de infección mayor entre las edades de 20 a 30 años. Por otro lado, estudios en homosexuales han demostrado seroprevalencia de 34%. (Hernández, 2008, p.3)

Síntomas.

Las infecciones por herpes genital son con frecuencia asintomáticas, o tienen síntomas leves que pasan desapercibidos. La mayoría de las

personas infectadas no saben que lo están. Normalmente, entre un 10% y un 20% de las personas con infección por VHS-2 han tenido un diagnóstico anterior de herpes genital. Cuando es sintomático, el herpes genital se caracteriza por una o más vesículas o úlceras genitales o anales. Otros síntomas del primer episodio de infección son fiebre, dolores y adenopatías. (OMS, 2017, párr. 24).

Los síntomas son con frecuencia recurrentes, pero generalmente menos intensos que en el episodio inicial de infección por VHS-2. La frecuencia de los episodios tiende a disminuir con el tiempo. Antes de la aparición de las úlceras genitales los pacientes pueden tener una sensación de ligero hormigueo o dolores fulgurantes en las piernas, las caderas y las nalgas. (OMS, 2017, párr. 25).

Cuadro Clínico.

a) Primoinfección.

La primoinfección genital por VHS es más frecuente en adolescentes y en jóvenes adultos, normalmente producidas por el virus simple tipo-2, en el 70-90% de los casos. Su periodo de incubación es de 2 a 7 días. En hombres las lesiones tipo vesículas aparecen generalmente en el glande o en el prepucio. En la mujer, las lesiones pueden afectar la vulva, cérvix, vagina, perineo y glúteos que van acompañadas de exudado vaginal. Pueden aparecer lesiones extragenitales en el 10-20% de los pacientes. (Cotarelo, 1997, pp.22-23).

Esta manifestación en hombres y en mujeres puede presentarse con fiebre, malestar, anorexia y adenopatía inguinal bilateral. En el hombre las vesículas persisten varios días, pero en la mujer se ulceran rápidamente y se recubren por un exudado gris blanquecino. La implicación de la uretra puede traer consigo disuria o retención urinaria. Las lesiones pueden durar un tiempo antes de la curación total. (Cotarelo, 1997, pp.22-23).

La infección previa por VHS-1 puede reducir la gravedad y duración del cuadro producido por la infección por VHS-2. El diagnóstico diferencial de herpes genital se debe hacer con otras enfermedades de transmisión sexual: el chancroide o la sífilis, erosiones secundarias a escoriaciones, manifestaciones genitales del síndrome de Behget o de eritema multiforme, y candidosis local. (Cotarelo, 1997, pp.22-23).

También la primoinfección herpética anal o perianal es más frecuente en homosexuales tanto hombres como mujeres. Los síntomas principales son: dolor, picor, tenesmo y exudado. Pueden aparecer síntomas sistémicos de fiebre, escalofríos, malestar, cefalea, disuria y parestesias sacras. “En el examen, se ven vesículas y ulceraciones en la zona perianal y anal, que pueden ser confluentes y resultar en una lesión ulcerosa grisácea rodeada por mucosa roja edematosa. El curso es autolimitado, a menos que ocurran sobreinfecciones bacterianas”. (Cotarelo, 1997, pp.22-23)

b) Infecciones recurrentes.

Las lesiones genitales recurrentes, tanto en el hombre como en la mujer, se encuentran asociadas con una sintomatología sistémica menos intensa y con una extensión local menor que en las primoinfecciones, estas aparecen varias horas antes de la recurrencia con un malestar en la zona, picor y quemazón. “En las mujeres las lesiones se localizan principalmente en los labios menores, labios mayores y perineo y en los hombres en el glande y prepucio. La curación ocurre en 6-10 días”. (Cotarelo, 1997, p.25).

Factores de riesgo.

Herrera, Arriaga, Conde y Sánchez (2013), mencionan los factores de riesgo asociados a la adquisición de esta patología:

- Tener dos o más compañeros sexuales en el último año.
- Tener el antecedente de alguna enfermedad de transmisión sexual.
- Antecedentes de uso de drogas.

- Inicio temprano de vida sexual activa, lo cual incrementa las posibilidades de tener más compañeros/as.
- Relaciones sexuales (RS) con personas del mismo sexo.
- El no uso de condón.

Patogénesis.

La infección primaria ocurre a través los ojos, de una pequeña herida en el epitelio nasal, bucal, o incluso la piel. Por su distribución universal, la mayoría de los niños entre 1-2 años han sido ya infectados. Esta infección inicialmente es asintomática, aunque podrían producirse algunas lesiones vesiculares menores y locales. Por medio de la infección primaria, el virus llega a las terminales nerviosas sensoriales periféricas para que mediante el transporte retrógrado a través del axón se pueda llegar a los ganglios sensoriales e infectar el Sistema Nervioso Central encontrándose de manera latente una vez desaparecida la expresión proteica viral. (Bascones, 2011, p.15).

“Solo es detectado un producto de transcripción denominado LAT (latency associated transcripts), que no codifica para ninguna proteína conocida, pero queda más o menos clara su participación en el control de la latencia.” El ADN viral se mantiene como epítima, no estando integrado en el celular. Se dice también que con la inducción de latencia, el virus podría liberarse más fácilmente de la vigilancia inmune, con la reactivación, el virus viaja de forma anterógrada hasta la periferia y se dan las lesiones recurrentes. Estas son autolimitantes y desaparecen espontáneamente normalmente. (Bascones, 2011, p.15).

Diagnóstico.

El diagnóstico del herpes puede realizarse por muchos métodos, entre ellos.

- La biopsia
- La citología exfoliativa
- El cultivo

- La microscopía electrónica
- Pruebas serológicas
- Detección de antígenos virales: ELISA, PCR, entre otras. (Bascones, 2011, p.16).

Prevención.

- Las personas con VHS-1 que presentan episodios contagiosos no deben tener contacto bucogenital para evitar la transmisión del herpes a los genitales de la pareja, ni otras relaciones sexuales mientras presenten síntomas de herpes genital. (OMS, 2017, párr.33).
- Otro método es el uso de preservativos, aunque estos protegen de manera parcial, ya que el virus puede encontrarse en zonas no protegidas por los mismos, reducen el riesgo de propagación del herpes genital (OMS, 2017, párr.34).
- También la circuncisión en el hombre puede conferir una protección parcial de por vida frente al VHS-2, el VIH y el virus del papiloma humano. (OMS, 2017, párr.34).
- En el caso de las embarazadas con síntomas de herpes genital deben presentarse de inmediato al médico, para evitar más complicaciones en su estado, mayormente al final del embarazo, cuando es más elevado el riesgo de herpes neonatal. (OMS, 2017, párr.35).

Tratamientos antivirales.

El tratamiento del herpes genital debe estar enfocado en disminuir los síntomas que resultan ser tan incómodos y dolorosos, resultando estos la forma más común de contagio para las personas que poseen este virus, además ser eficaz para reducir las recurrencias tan notables que se presentan por dicho virus, ser un fármaco que no presente resistencia, por lo que la elección de un tratamiento antiviral debe ir encaminado por la existencia de estudios que respalden el uso de estos, mediante su eficacia, seguridad y calidad ante las infecciones virales.

CAPÍTULO III MARCO METODOLÓGICO

En el presente capítulo se presentará la metodología correspondiente necesaria para la elaboración del trabajo de investigación, el cual incluirá el método que se desarrollará, las fuentes de información, los criterios de inclusión y exclusión así como las categorías de análisis conformadas por los artículos de interés para su elaboración.

Método

La presente investigación será realizada por medio de una revisión bibliográfica. Es por ello que se abarcarán los siguientes criterios de inclusión: Los artículos con un máximo de 10 años, es decir del (2008 al 2018), pero también se incluirán algunos artículos como minoría siendo estos más antiguos, ya que resultan muy relevantes para esta investigación. Serán tanto en el idioma español como inglés para obtener información más actualizada. Se incluyen los temas de mayor importancia: efectividad del Isoprinosine y otros tratamientos antivirales-inmunoloestimulantes, en pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, con manifestaciones clínicas presentes de las enfermedades del Virus del Papiloma Humano y Herpes Genital.

También se obtuvieron los criterios de exclusión en donde se incluyen los artículos mayores a 10 años de antigüedad, es decir del (2007 o menos), en el idioma español e inglés para mayor acceso a nueva información y se incluyen temas importantes no así tomados para la elaboración del análisis de resultados como: Información y características generales como el ciclo de vida, epidemiología, diagnóstico y la prevención de Herpes Simple tipo-1, tipo-2 y VPH.

Fuentes de información

En esta investigación las fuentes de información se recabaron de distintas fuentes bibliográficas, entre ellas: artículos científicos, bases de datos (SCielo, ELSEVIER, Pubmed, Science Direct, Redalyc.org, ACS publications, Latindex), así como tesis, revisiones bibliográficas tanto a nivel nacional como internacional. Además se contó con el apoyo de la Biblioteca Nacional de salud y seguridad social (BINASSS), la Biblioteca de la Universidad de Costa Rica y la

Universidad Internacional de las Américas. Todo esto para obtener un total de 21 artículos utilizados para la realización de la revisión bibliográfica, los cuales se muestran a continuación:

Tabla 9. Fuentes de información

Año	Autores	Título de la Investigación	País	Resumen
1985	Watson Elizabeth	Inosine pranobex en herpes mucocutáneos	Estados Unidos	Se evaluó en un estudio con 812 pacientes la eficacia de Isoprinosine vs placebo en la disminución de vesículas y formación de costras. Las lesiones disminuyeron con el activo entre 11 y 22 días con una dosis de 1g 4 veces al día durante 7 días.
1986	Mohanty K, Scott C.	Inmunoterapia de verrugas genitales con inosina pranobex (Imunovir): estudio preliminar.	Inglaterra	Un estudio realizado con 165 pacientes con verrugas genitales tratados con inosine pranobex (Imunovir), tratamiento tradicional, o ambos, donde se obtuvo que Inosine pranobex es más efectivo en lesiones de mayor duración. El tratamiento tradicional en combinación con inosine pranobex la tasa de éxito fue de 95%.
1988	Parker Davidson, Dinsmore W, Mhkhan, Dahicks, Morris C, Morrisii D.	Inmunoterapia de verrugas genitales con inosina pranobex y tratamiento convencional: doble ciego estudio controlado con placebo.	Inglaterra	En un estudio multicéntrico realizado a 55 pacientes con historias de verrugas genitales durante al menos un año, controlados con placebo y un curso de 4 semanas de inosina pranobex 3 g al día mejoró la respuesta clínica al tratamiento vs placebo. El número de verrugas y

				extensión de las lesiones disminuyeron.
2002	Wickett, W, Bradshaw L, Wilson J, Glasky A.	Eficacia clínica del agente inmunopotenciador, inosiplex, en las infecciones por el virus del herpes	Estados Unidos	53 pacientes fueron estudiados para evaluar la eficacia de Isoprinosine vs placebo, como resultado se dio la desaparición completa de las lesiones en un 48% vs 15,7%, siendo más efectivo el isoprinosine y sin presentar recurrencias durante el seguimiento clínico.
2006	Georgala S, Katoulis A, Befon A, Georgala C y Rigopoulos D.	Inosiplex oral en el tratamiento del condiloma acuminado en el cuello uterino: un ensayo aleatorizado controlado con placebo	Atenas, Grecia.	Se realizó un estudio con 36 mujeres que presentaban verrugas genitales en el cuello uterino, tratadas con Inosiplex y placebo, durante 12 semanas, obteniéndose una diferencia significativa con el Inosiplex sin tener recurrencia de los síntomas por al menos los 12 meses posteriores, destacando que también los efectos adversos fueron muy insignificantes.
2007	Concha Marcela	Diagnóstico y terapia del virus papiloma humano	Chile	Menciona sobre los distintos tratamientos para el VPH, realizando un análisis entre varios medicamentos y donde se demostró que la molécula Inosine pranobex es un inmodulador inespecífico que presenta mayor eficacia con el uso conjunto de Imiquimod y Cidofovir.
2007	Lebrun Benedicte,	Un Meta análisis para evaluar la	Francia	En un ensayo clínico realizado con un total de 6158 pacientes bajo

	Anissa Bouzamondo Anissa, Dupuy Alain, Guillaume, Jean-Claude, Lechat Philippe.	eficacia del tratamiento antiviral oral para prevenir brotes de herpes genital.		tratamiento con antivirales orales (ACV, VACV, FCV) versus placebo, para uso profiláctico en el tratamiento de la supresión de herpes genital recurrente, se obtuvo mejor eficacia para ACV con un 53%.
2008	Nazzal Omar, Suarez Eugenio, Suarez Marcia, Venegas, Larraguibel Raul, Rojas Luciano, Bronda Alessandro, Saavedra Miguel, Rojas Jessica.	Imiquimod en crema al 5% en el tratamiento de verrugas anogenitales asociadas a VPH: Experiencia preliminar	Chile	Se evaluó la eficacia del Imiquimod en crema al 5% en el tratamiento de verrugas anogenitales en mujeres, obteniéndose un 66. % de los casos la desaparición completa de las lesiones, con un tratamiento promedio de 28.7 aplicaciones para dicho resultado.
2009	Sanabria Negrín José	Virus del Papiloma humano	Cuba	Menciona sobre el VPH y los tipos que fueron encontrados en 10049 mujeres, todos los tipos de VPH fueron de alto riesgo y tenían lesiones grado NIC 3.
2010	Sánchez José Ramón, Crespo Bolaños Carolina,	Herpes Genital	Cuba	Paciente masculino de 36 años con lesiones vesículo-ulcerosas en el glande desde hace 10 días, mostró una úlcera en 80% como mayor manifestación clínica.

	González Hernando.			
2010	Fuchs Jonathan, Celum Connie, Wang Jing, Hughes James, Sánchez Jorge , Cowan Frances, Reid Stewart, Delany- Moretlwe, Sinead, Corey Lawrence, Wald Anna.	Eficacia clínica y viroológica del virus del herpes simple tipo 2. Supresión por Aciclovir en un ensayo clínico multicontinente	Perú	Se realizó un estudio con 3137 pacientes a los cuales se le administró ACV vs placebo 400mg dos veces al día. Como resultados se obtuvo: ACV 30%, Placebo 55%, que se explica por la biosisponibilidad tan baja que posee el ACV.
2011	Barbosa Livia., Furtado Ana, Daxbacher, Ego, Souto Roberto, Gripp Alexandre.	Asociación de aciclovir oral e imiquimod para el tratamiento de los herpes simples genitales hipertróficos en el VIH en pacientes positivos: informe de dos casos	Brasil	Se obtuvo que pacientes que tomaban como monoterapia el aciclovir no tenían resultados satisfactorios, por lo que se agrega la terapia de imiquimod. Considerado un excelente adyuvante tópico en combinación 85% efectividad.
2011	Evans Katherine, Morrisey Kelly,	Úlcera de HSV-2 crónica resistente a aciclovir en un paciente	Filadelfia	Estudio con un masculino de 66 años, al que se le estudiaron las lesiones que tenía mostró

	Goldstein, Stephen, Vittorio Carmela C, Rook Alain, Kim Ellen.	inmunosuprimido tratado con cidofovir tópico		vesículas dolorosas (30%) erosiones cutáneas y Ulcera perianal (95%), manifestación más común para VHS-2 en esta investigación.
2012	Eliseeva M, Manukhin I, Mynbaev O, Zvereva N, Mishutina A, Tcarev V.	Efecto Antiviral de Inosine Pranobex en enfermedades inducidas por el VPH	Rusia	Se interpreta la comparación del Isoprinosine en 5650 pacientes con enfermedades inducidas por el VPH, con otras terapias antivirales en combinación, demostrando así que los tratamientos para el VPH en combinación con el Isoprinosine reducen las lesiones visibles y resulta más efectivo que los tratamientos con los métodos tradicionales.
2012	Bernstein David, Bellamy Abbie, Hook Edward, Levin Myron, Wald Anna, Wolff Peter, Heineman Thomas, Belshe8 Robert.	Epidemiología, presentación clínica y respuesta de anticuerpos a la infección primaria con herpes virus simplex tipo 1 y tipo 2 en mujeres jóvenes	Estados Unidos	Se llevó a cabo un estudio con 3438 mujeres, mediante exámenes y pruebas correspondientes se obtuvo: Ulceras: HSV-1, 52%, HSV-2, 75%; Vesículas: HSV-1, 48%, (HSV-2, 64%; Pápulas: HSV-1, 57%, HSV-2, 61%.
2014	Rodríguez González Dalgy, Pérez Piñero, Julia, Sarduy	Infección por el virus del papiloma humano en mujeres de edad media y factores asociados	Cuba	Estudio realizado en 1282 mujeres en el cual presentaron ser positivas a los tipos de VPH 6 y 11 y además eran acompañas de manifestaciones clínicas como:

	Nápoles Miguel			Condilomas acuminados y verrugas genitales externas en un 15,6%.
2014	Kuie Tay Sun	Eficacia de la terapia oral de inosine pranobex en infección subclínica del virus del papiloma humano de la vulva: un aleatorizado doble ciego estudio controlado con placebo.	Singapur	Se llevó a cabo un estudio aleatorizado con placebo para evaluar el efecto de la inosina pranobex (1 g por vía oral 3 veces al día durante 6 semanas) en tratamiento de la infección subclínica sintomática del VPH. El 63.5% de pacientes tratados con inosina pranobex y un 16,7% de los pacientes tratados con placebo mostraron mejora morfológica de las lesiones, inosina pranobex demostró una actividad farmacológica significativa.
2015	Krastev Zahariy , Jelev Deian, Ivanova Radina	El Isoprinosine induce una respuesta linfoide-mononuclear rápida en adultos participantes	Bulgaria	Se realizó un estudio con 22 pacientes y se mostró que el Isoprinosine posee propiedades inmunomoduladoras y antivirales dándose un efecto clínico 71% aumentaron el número de linfocitos y monocitos desde 1 dosis. 76% máximo valor en 2 ^{do} día de 7 días.
2015	You Yi, Wang Li, LI Yafei, Wang Qianqiu, Cao Shuanglin, Tcu Yating, Li Shenqiu Bai	Estudio aleatorizado multicéntrico de Inosina pranobex versus Aciclovir en el tratamiento del herpes labial recurrente y VHS -2	China	En un análisis realizado con 144 pacientes a los cuales se les administró Inosina pranobex y Aciclovir obteniéndose resultados similares en disminución de las lesiones, pero se obtuvo que la recurrencia de VHS-2 en los tres

	Li, Lu Jianyun, Wei Zhiping, Chen Wenchieh, Hao Fei.	recurrente en pacientes chinos		meses de seguimiento fue menores para la Inosina pranobex.
2015	González Martínez Gerardo, Núñez Troconi José.	Tratamiento de las verrugas genitales: una actualización	Venezuela	En un estudio con 90 participantes, se diagnosticaron los tipos 6 y 11 como de bajo riesgo y las manifestaciones clínicas del VPH: VGE y condilomas acuminados presentes en un 80%.
2017	Sala Pi Nuria, Figuera Suriol Anna , Ramió Montero Elvira	Cidofovir intralesional en infección por el virus del papiloma humano en espacios interdigitales	España	Estudio con un paciente masculino adulto de 50 años que se le administraron dos fármacos: Imiquimod: tuvo una efectividad del 50% y Cidofovir endovenoso: efectividad de 75%. El único inconveniente fue la reacción adversa ya que se empeoró la función renal del paciente.

Categorías de Análisis

En el presente apartado se expondrán las categorías de análisis para esta investigación:

Categoría 1. Virus.

Etimológicamente, virus significa veneno en latín, se define como un programa, o un complejo informacional macromolecular de pequeño

tamaño, 20 a 250 nanómetros (nm), son parásitos genéticos intracelulares obligados, que poseen (casi siempre) un solo tipo de ácido nucleico en la partícula viral completa o virión, una estructura elemental y un mecanismo complejo de replicación. (Carballal, 2014, p.36).

Categoría 2. Papiloma.

Tumor benigno caracterizado por el aumento de volumen en las papilas de la piel o de las mucosas, con endurecimiento de la dermis subyacente. Tumor pediculado en forma de botón o cabezuela. Papiloma es también excrecencia de la piel por hipertrofia de sus elementos normales. Por lo general nacen y crecen desde la piel, conjuntiva, membranas mucosas o conductos glandulares. (NCI, 2012, p.2012).

Categoría 3. Herpes

Con el nombre de «herpes» se denomina a un conjunto de enfermedades infecciosas víricas producidas por los distintos virus de la familia *Herpesvirus*. Esta familia de virus ADN (en su material genético contienen ácido desoxirribonucleico) bicatenario envuelto, de simetría cúbica, está compuesta por diferentes virus, fundamentalmente los virus del herpes simple tipo 1 (VSH-1) y tipo 2 (VHS-2), el virus varicela-zoster (VVZ), el citomegalovirus (CMV) y el virus de Epstein-Barr (VEB). (Gimenez, 2004, p.1).

Categoría 4. Antivirales.

Sustancias virostáticas que actúan en uno de los diferentes pasos o etapas de la replicación viral, inhibiendo o bloqueando procesos específicos. (Vargas, 2016, p.180).

Categoría 5. Inmunoestimulantes.

Los fármacos inmunoestimulantes son sustancias que estimulan el sistema inmunitario para mejorar las defensas naturales del organismo y para poder prevenir y combatir las infecciones y patologías. (Salas, 2001, p.3).

Categoría 5. Isoprinosine.

Es un medicamento inmunoestimulante-antiviral prescrito en los tratamientos de varias enfermedades de etiología viral: enfermedades eruptivas de la infancia, herpes simplex, herpes zoster, influenza, resfrío común, encefalitis viral y otras afecciones virales que cursan con inmunodeficiencia (Newport Pharmaceuticals International, 2018).

CAPÍTULO IV ANÁLISIS DE RESULTADOS

En el siguiente apartado se discutirá ampliamente sobre los resultados obtenidos con base en los objetivos planteados en el primer capítulo, se detallan por un subtítulo específica e individualmente.

Manifestaciones Clínicas del Herpes genital y VPH

Las enfermedades como el virus del papiloma humano y herpes genital desde hace muchos años vienen siendo una problemática a nivel social, económica y moral a nivel mundial, conforme han pasado los años esta problemática como se ha demostrado viene en aumento tanto en la población femenina como en la masculina mostrando tener muchas consecuencias.

Las manifestaciones clínicas presentes en ambas patologías suelen afectar a los pacientes de manera leve a severa si no se tiene control de las mismas, ya sea porque: desconocen las enfermedades que presentan (nunca se han hecho exámenes o pruebas que diagnostiquen las enfermedades o por falsos negativos) , no siguen los tratamientos o terapias (porque abandonan el tratamiento, no toman las dosis correctas o por su costo no lo adquieren), o en todo caso cuando conocen de la enfermedad y por motivos de vergüenza ante la sociedad, no le dan importancia necesaria.

Otro de los factores más comunes es que la población empieza una vida sexual a muy temprana edad, lo que le permite a estas enfermedades colonizar más fácilmente, ya que el epitelio cervical se encuentra en estado simple y no estratificado disminuyendo la protección ante estos virus. Es por esto y muchos otros factores que el progreso de estas enfermedades no ha cesado y siguen siendo una causa de alta mortalidad en muchos países.

Herpes genital

Para el herpes genital enfermedad que puede afectar otras partes del cuerpo, pero en su mayoría las áreas localizadas a nivel vaginal, anal, perianal, se establece que existen dos tipos del virus del herpes simple: el tipo uno (VHS-1) y el tipo dos (VHS-2). Según se establece en esta

investigación (ver tabla. 10), el tipo de herpes simple que más se presenta para los estudios mencionados es el VHS-2. Este tipo no fue reconocido por la población de estudio, a pesar de que en los estudios se les informó sobre los síntomas y manifestaciones de ambos tipos para que pudieran establecer diferencia alguna.

Tabla 10. Manifestaciones Clínicas del Herpes Genital

Patología	Tipo de virus identificado	Población	Tipo de Manifestación Clínica presente	% presente en el pte de la manifestación	Duración de la manifestación	Estudio
Herpes Genital	VHS-2	Masculino de 36 años	-Lesiones vesiculo-ulcerosas múltiples y agrupadas en glande. -Adenopatías inguinales bilaterales dolorosas.	Úlcera genital 80%	15 días a 1 mes, con recurrencias más leves y menor duración.	Sánchez et al, 2010, p.4
	VHS-2	Masculino 66 años	-Vesículas dolorosas -erosiones cutáneas -úlceras perianal	-Vesículas 30% -Úlcera 95%	1 mes	Evans et al, 2011, pp.1-2.
	VHS-1 VHS-2	3438 mujeres edades de 18 a 30 años	-Úlceras -Vesículas -Pápulas	-Úlceras: HSV-1, 52%, HSV-2, 75%; -Vesículas: HSV-1, 48%, (HSV-2, 64%; -Pápulas : HSV-1, 57%, HSV-2, 61%.	1-4 meses o más	Bernstein, 2012, pp.7-8-9.
Promedios	-----	3440 TOTAL	-----	Úlceras:52% (1) 88,33% (2) Vesículas: 48% (1) 47% (2) Pápulas: 57 % (1) 61% (2)	1.5 meses	

Fuente propia

El VHS-2 suele ser más agresivo que el VHS-1, mostrándose mayor porcentaje de lesiones genitales, al ser estas áreas mayormente comprometidas y sensibles. Según los estudios de Sánchez et al en el año 2010 y Evans et al en el 2011, las edades en estudio abarcan desde los 18 hasta los 66 años, lo que según se demuestra en estos estudios: un masculino de 36 años y otro de 66 años

mostraron tener mayores lesiones en forma de ulcera en su pene, en el primer caso con un porcentaje de la manifestación de un 80% y en el segundo caso de un 95%, datos que muestran un alto grado, pudiendo llevar a una lesión más severa, además la edad podría ser un factor importante en conocer a la hora de valorar una manifestación clínica, ya que estos datos podrían reflejar que en edades más avanzadas las lesiones podrían ser más difíciles de tratar por algún tipo de actitud del paciente ante la disminución de las lesiones, el estado en que se encuentre la piel u otras.

Por otra parte en el estudio de Bernstein en el año 2012, las lesiones tipo ulcera fueron de un 75%, en una población de mujeres con edades entre los 18 y 30 años, de las cuales además se acompañaron de otras lesiones en alto porcentaje como vesículas (64%) y pápulas (61%), que a diferencia de la población masculina presentaron prácticamente una lesión y las demás fueron insignificantes sin datos detallados, lo cual nos indica que la población femenina se encuentra más propensa a desarrollar más lesiones y complicaciones que el hombre.

En cuanto a la duración de las lesiones se obtuvo un promedio de 1.5 meses, tiempo en el cual la lesión puede pasar de una simple pápula o vesícula a volverse muy dolorosa y convertirse en una lesión más complicada como una ulcera, más difícil de tratar y requerir de mayor tiempo para sanar y eliminar.

Figura 9. Manifestaciones clínicas herpes genital



Fuente propia

En este gráfico se observa con mayor claridad las manifestaciones clínicas que presentaron los pacientes, en totalidad con los estudios. Se muestra que las lesiones que más aquejan a estos pacientes son las úlceras con un porcentaje de: (88,33%) seguidas de pápulas (61%), y de vesículas (47%), estos datos informan las complicaciones del herpes genital y el tipo más frecuente VHS-2, no obstante cabe mencionar que el tipo VHS-1, también puede causar lesiones genitales pero en un porcentaje menor. Se encuentra asociado mayormente a lesiones en cara, boca y labios.

VPH

Tabla 11. Manifestaciones Clínicas del VPH

Patología	Tipo de virus identificado	Población	Tipo de Manifestación Clínica presente	% presente en el pte de la manifestación	Duración de la manifestación	Estudio
VPH	6 y 11	90: 40 hombres y 50 Mujeres	-VGE -Condilomas acuminados	(80%)	No especificado	González y Núñez, 2015, p.77.
	-16 -18 -31 -45	Guanacaste 10049 mujeres >18 años	Lesiones de NIC 3, cuello uterino	-16(45%) -18(34%) -31(51%) -45(28%)	1 mes y 15 días. Recurrencia 3 a 4 meses.	Sanabria, 2009, p.7.
	6 y 11	1282 Mujeres de 40-59 años	-Condilomas acuminados -VGE	(15,6%)	No reporta	Rodríguez et al 2014, p.
Promedios	----- -	11421 en total	-----	-----	1,5 meses	

Fuente propia

Para el caso del virus del papiloma humano se han estudiado y encontrado más de 180 tipos de los cuales se han determinado como: los de bajo riesgo y los de alto riesgo. Los de bajo riesgos suelen ser benignos y provocar manifestaciones clínicas más leves, no aun así dejan de ser importantes, mientras que para los tipos de alto riesgo se consideran malignos con lesiones más agresivas que progresan a cáncer siendo el más común el cáncer del cuello uterino.

Según los datos obtenidos y como se muestran (ver tabla 11), parte de la población estudiada por González y Núñez (2015) y Rodríguez et al (2014), alrededor de 1373 pacientes tuvieron en común que presentan los tipos 6 y 11. Estos tipos se categorizan como de bajo riesgo por lo que sus lesiones más comunes son verrugas genitales externas y condilomas acuminados. Estas lesiones afectan a la población femenina y masculina en las áreas localizadas como vagina, cuello uterino, ano, testículos y pene. Tienen la particularidad que para la población femenina estas lesiones son de mayor importancia, esto por la alta prevalencia de progresar a un cáncer.

Muchos de estos tipos de VPH pasan desapercibidos ya que el hombre puede muchas veces tener la infección del virus en forma latente, pero al no tener las lesiones presentes en ese momento, no se percata que lo posee, por lo que la transmisión y contagio con su pareja sexual se elevan y está a menos de que no muestre lesiones o se haga las pruebas correspondientes, lo pasan también desapercibido, diagnosticándose muchos años después con posibles consecuencias mayores.

Para el estudio de Sanabria en el 2009, en una población de 10049 mujeres en Guanacaste, se encontró mediante una recolección de muestras y pruebas las cuales resultaron positivas en altos porcentajes a otros tipos de virus del papiloma humano: 16,18, 31 y 45. Estos tipos se clasifican como de alto riesgo con lesiones de NIC 3 del cuello uterino, lo cual podría ser que esta población llegó a este tipo de manifestaciones porque no fueron diagnosticadas con anterioridad, o que también muchas empiezan una vida sexual activa a corta edad, por lo que se recomienda además empezar el cribado de VPH después de los 25-30 años, esto porque en edades anteriores puede haber sobre registro de la infección sin consecuencias para los pacientes para determinar el virus.

En el caso de los tipos de virus de bajo riesgo no se reportó con claridad en los estudios de González y Núñez (2015) y Rodríguez et al (2014), el tiempo en que se presentaron las

manifestaciones clínicas, ya que no se recopiló información sobre si los pacientes recibieron terapia o algún tratamiento, para establecer si la duración de las lesiones estaba mediada por alguna intervención o no. Para el grupo de la población que menciona el autor Sanabria en el 2009, se informó que los pacientes presentaban lesiones por al menos mes y medio y que tenían recurrencias cada 3 a 4 meses, lesiones muy dolorosas e incómodas, pero que no acudieron al médico desde los primeros síntomas porque les daba vergüenza, pensaban que no era algo grave al ver que “desaparecían las lesiones “y otras informaron no tener los medios económicos para acudir al médico.

Figura 10. Manifestaciones Clínicas del VPH



Fuente propia

Como se observa en el gráfico un 47,8% equivale a los tipos de virus 6 y 11 y a las lesiones que presenta la población en estudio de esta investigación. Estos tipos de virus son la causa del 90% según estudios de la aparición de todas las verrugas genitales, tanto en hombres como en mujeres.

En los últimos años algunos estudios como el de González y Núñez (2015), muestran que las manifestaciones clínicas por los tipos de virus del papiloma humano en la población masculina

tienen un alto porcentaje al igual que en la población femenina, con lesiones grandes o pequeñas alrededor del pene o ano, las cuales pueden desaparecer, quedarse igual o aumentar en tamaño o cantidad.

Con respecto a los demás porcentajes que se muestran en el gráfico (ver figura 10), según Sanabria en el 2009, se encontraron los tipos más comunes de alto riesgo el tipo de VPH: 16 (45%) y 18 (34%) que son los responsables de la mayoría de cánceres causados por el VPH, principalmente cáncer del cuello uterino y cáncer de ano. Además de estos tipos se encontraron el tipo 31(51%) y 45(28%), que a pesar de no ser tan comunes según estadísticas, aquí se demuestra que no dejan de ser importantes por el alto porcentaje en que se detectaron y además el tipo de lesiones NIC 3, que son porque los pacientes se encuentran con células anormales en la superficie del cuello uterino y si no se tratan, estas células anormales se pueden convertir en cáncer y diseminar a los tejidos normales cercanos.

De manera conjunta ambas patologías tanto herpes genital y virus del papiloma humano se manifiestan clínicamente en hombres y mujeres y hoy en día se demuestra que no hay mayor diferencia en su prevalencia, para ambos las lesiones pueden presentarse en cualquier momento de sus vidas. Se logra demostrar además que las manifestaciones de ambas enfermedades son un problema elevado para la población, debido a que la transmisión y contagio se ven aumentados, el estado emocional del paciente se ve decaído donde muchos (as) presentaron ansiedad, depresión, vergüenza y estrés, además del grado de riesgo que conlleva el tener estas enfermedades, como lo es un paciente con VHS-2 es más propenso en adquirir VIH o que un paciente presente VHS-2 y VPH a la vez. De ahí la importancia de conocer, diagnosticar y tratar las manifestaciones clínicas de estas enfermedades.

Tratamientos antivirales –Inmunoestimulantes para el VPH y Herpes Genital

Se ha evidenciado la utilización de tratamientos antivirales y/o inmunoestimulantes contra el virus del papiloma humano y herpes genital. Se sabe que no existe un tratamiento o terapia específica para combatir estas enfermedades. Es por ello que en esta investigación se busca encontrar cuáles de los tratamientos mencionados a continuación para cada patología resulta ser más efectivo.

Herpes genital

Los tratamientos antivirales para el herpes genital y según los estudios investigados: (Barbosa et al, 2011, Lebrun et al, 2007 y Fuchs, 2010), reflejan que el Aciclovir (ACV) es el tratamiento más utilizado en una población total de 9287 personas, seguido de Valaciclovir (VACL) y Famciclovir (FCV). Estos tratamientos tienen en común que tienen acción antiviral impidiendo la replicación viral y disminuyendo la duración de los virus.

En el estudio de Barbosa et al (2011), se observó la administración de Aciclovir intravenoso en dos pacientes, se obtuvo una efectividad de 66%, mientras que para los restantes dos estudios se obtuvo una efectividad de 53% y 30% respectivamente vía oral, lo que indica que la vía intravenosa posee mayor biodisponibilidad, esto porque además el ACV posee baja solubilidad, haciendo su absorción muy lenta y por lo tanto su biodisponibilidad muy baja, lo que explica que se administre más de tres veces al día, incluso hasta cinco veces al día, dependiendo del estado en que se encuentra el paciente para poder lograr el efecto terapéutico y en recurrencias esas dosis normalmente son duplicadas. Otro aspecto que no se menciona y no debe pasar desapercibido fue si los porcentajes anteriormente mostrados tuvieron algún tipo de afectación en la efectividad del ACV en el caso de que los pacientes con el virus presentaran resistencia al fármaco.

También para el estudio de Lebrun et al en el año 2007, los pacientes recibieron además del fármaco ACV, la administración de valaciclovir (43%) y famciclovir (42%), diferencia insignificante en ambos, ya que los porcentajes reportados fueron muy similares en ambos, lo que quiere decir que para los pacientes se puede administrar cualquiera de los dos obteniendo prácticamente la misma efectividad. En el caso de valaciclovir corresponde a un profármaco del

aciclovir, que a pesar de estar elaborado para mejorar la biodisponibilidad de ACV mostró menor efectividad, esto debido a que se administró en dosis de 250 mg dos veces al día, donde normalmente debería ser de 500mg a 1000mg dos veces al día, ya sea si es un primer episodio de infección o de recurrencia, por lo que se explicaría que al dar menor dosis de la mínima terapéutica para herpes genital, su porcentaje de efectividad sea bajo.

En el caso de famciclovir se administró 250mg dos veces al día, por lo que su dosis si es utilizada en casos de herpes genital, de tal modo que su efectividad muestra ser menor que el Aciclovir, a pesar de utilizarse de manera correcta.

Además de estos tratamientos antivirales se utilizó como adyuvante el Imiquimod tópico, fármaco con acción inmunomoduladora. En el estudio de Barbosa et al (2011), se mostró que estos dos fármacos uno con acción antiviral y otro inmunoestimulante actúan en forma sinérgica con un porcentaje de efectividad del 85%, a pesar de que ACV tuvo una buena efectividad como tratamiento contra el virus del herpes genital se confirma que la respuesta con el fármaco Imiquimod en conjunto es mejor que utilizar solo un tratamiento antiviral.

Tabla 12. Fármacos antivirales/inmunoestimulantes en Herpes genital

Patología	Población	Tratamientos Utilizados	Dosis utilizada	Efectividad	Reacciones adversas	Estudios
Herpes Genital	2 Masculinos de 42 y 45 años	-ACV VI Adyuvante imiquimod	Inicial ACV:10 mg / kg /TID -200 mg TID Imiquimod: 3 veces a la sem. durante 3 meses	Solo respuesta parcial con ACV 66% y con adyuvante completa 85%	Imiquimod: Irritación y ardor en la zona	Barbosa et al 2011, p.2
	6158 pacientes Herpes genital recurrente	-ACV -VACV -FCV	ACV:400 mg TID VACV: 250 mg BID FCV:250 mg BID	-ACV:53% -VACV 43% -FCV 42%	-Dolor de cabeza, -Náuseas, - Diarrea Nefrotoxicidad y neurotoxicidad atribuidas a ↑ dosis de ACV	Lebrun et al 2007, pp.2-7.

	3127 pacientes	ACV vs placebo	ACV:400mg BID	-ACV 30% - Placebo 55%	No reporta	Fuchs,201 0,p.2
Promedios	9287 Total	-----	----- -	ACV: 49,67%	----- -	

Fuente propia

VPH

Como se muestra en la tabla 13, para el VPH, el fármaco Imiquimod en administración tópica crema al 5% también es utilizado en los tres estudios recopilados, fue el fármaco de elección para una población total de 129 personas, el porcentaje de efectividad en promedio fue de 67%, aplicado una vez al día alternado en una semana durante alrededor 1 y 4 meses. Este régimen de dosificación mostrado en todos los estudios, resulta para muchos de los pacientes complicado al tener que recordar que días debe aplicarlo, en qué cantidad y tiempo debe permanecer con el tratamiento (esto porque en la zona en que lo aplica debe lavarse con jabón y agua de 6 a 10 horas después de la aplicación), ya que el contacto prolongado de imiquimod con la piel puede dar como resultado una reacción grave en el lugar de aplicación. Tiene la ventaja que puede ser aplicado por el mismo paciente una vez que ha sido instruido por un profesional de la salud.

En el estudio González y Núñez (2015), se le administró a los pacientes una concentración menor de imiquimod al 3,75% y su efectividad fue menor que el de 5% y aunque se trató de utilizar esta concentración para disminuir las reacciones adversas no fue así y los pacientes informaron presentar las mismas reacciones adversas en los dos tipos de presentación.

Otro aspecto por considerar es que el fármaco imiquimod ayuda a aliviar y controlar la producción de verrugas, pero no las cura y pueden aparecer nuevas durante el tratamiento, no combate el virus que las produce directamente y solo puede utilizarse para verrugas genitales externas, no debe utilizarse en las verrugas dentro de la vagina, el pene o el recto. Todos estos aspectos reflejan que este sería un fármaco de elección como inmunomodulador para ser utilizado en combinación con otras terapias para el VPH como la cirugía.

Sala en el año 2017, en el tercer estudio comparó el fármaco imiquimod con el antiviral cidofovir mostró que este último resultó ser más efectivo que el imiquimod, su administración fue

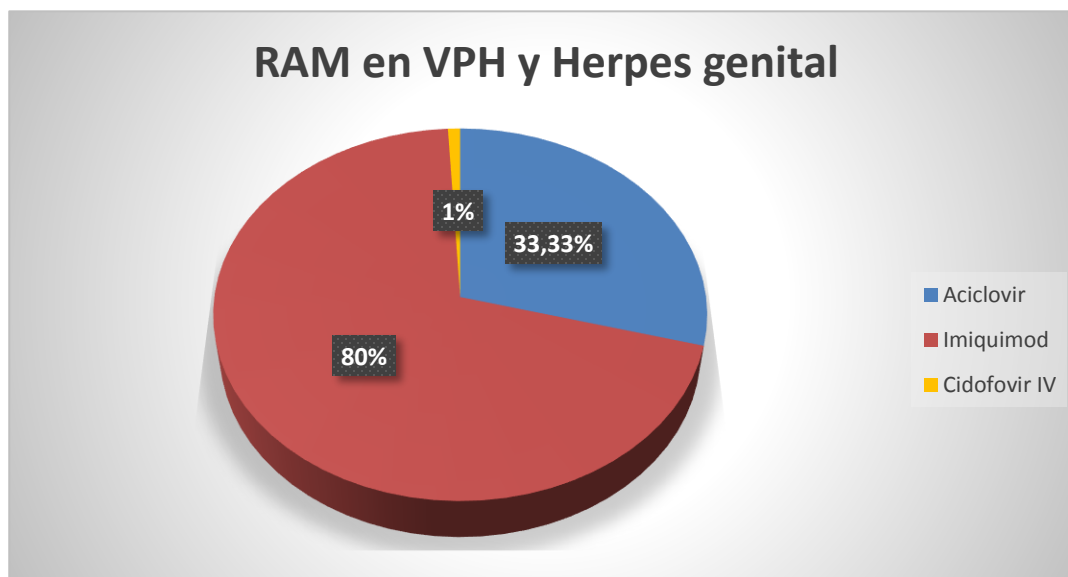
endovenosa e intralesional, por lo que no todos los pacientes aceptaron esta terapia, además que el Cidofovir tiene indicación principalmente para retinitis por citomegalovirus en personas con VIH, algunos estudios como este muestran su uso para VPH, cuando existe resistencia ante otros tratamientos. No obstante a pesar de conocerse ser una buena opción en última instancia para tratar el virus del papiloma humano, se debe valorar el riesgo beneficio del uso de Cidofovir por sus reacciones adversas que son de moderadas a graves y que podrían empeorar el estado del paciente en vez de observarse un efecto beneficioso.

Tabla 13. Fármacos antivirales/inmunoestimulantes en VPH

Patología	Población	Tratamientos Utilizados	Dosis utilizada	Efectividad	Reacciones adversas	Estudios
VPH	90: hombres y Mujeres	Imiquimod en crema 5%	1 aplic /d x 7 d alternados, durante 16 semanas.	-85%	-Prurito -Ardor -Dolor en la zona de aplicación.	González y Núñez, 2015, (p.79)
		Imiquimod en crema 3,75%	1 aplic/ d x dos semanas y se repetirá este ciclo después de dos semanas de descanso durante 8 semanas.	-50%	-Prurito -Ardor -Dolor en la zona de aplicación.	
	38 Mujeres entre 15 y 49 años	Imiquimod en crema 5%	Tres veces a la semana, durante 1 y 4 meses	-66%	-Prurito en la zona de aplicación -1 pte lesión ulcerada en vulva	Nazzal et al 2008, (pp.2-3)
	Masculino 50 años	Imiquimod 5% vs Cidofovir	Imiquimod repetidas ocasiones durante 16 meses	-Imiquimod 50% -Cidofovir end.75%	-Cidofovir end. Empeoro función renal	Sala, 2017, p.1
			Cidofovir end. 5mg/kg , 1 vez a la sem. durante 10 meses			
Promedios	129 Total	-----	----- ----	Imiquimod al 5% (67%)	----- ---	

Fuente propia

Figura 11. Reacciones adversas de los fármacos utilizados para el VPH y Herpes Genital



Fuente propia

Como se puede observar en el gráfico (ver figura 11), las reacciones adversas de los medicamentos para cada patología respectivamente, generan porcentajes variables. Un 80% de las reacciones adversas corresponden al fármaco imiquimod; 4/5 partes de los pacientes en estudio informaron presentar prurito, ardor, irritación y dolor en la zona de aplicación y un paciente informó presentar una úlcera. Esto porque dejaron el fármaco más tiempo de lo necesario, lo retiraron pero su lavado no fue el correcto, algunos de los pacientes tenían 50 años o más y su piel ha perdido firmeza y se vuelve más flácida y sensible aumentando la irritación al aplicar el tratamiento tanto para el VPH como el herpes genital.

El 33,33% corresponde al ACV tratamiento utilizado para el herpes genital donde las reacciones adversas se presentaron en 1/3 de los pacientes en estudio. Estas RAM correspondieron a: dolor de cabeza, náuseas, diarrea nefrotoxicidad y neurotoxicidad, pero en este caso son atribuidas a un aumento de la dosis de ACV. Y por último para un paciente (1%), su función renal se vio empeorada con el uso de cidofovir, ya que la duración del mismo fue muy prolongada durante al menos 10 meses a pesar de que se administró con probenecid para disminuir la

nefrotoxicidad, por lo tanto se cambió por cidofovir intralesional con la misma duración y sin presentar ningún efecto adverso.

Herpes genital y VPH

Según la tabla 14, y como se muestra en el estudio por Krastev et al, en el año 2015, con una población de 22 personas con enfermedades del Herpes Genital y VPH, se les administró el fármaco antiviral-inmunoestimulante Isoprinosine 4g al día durante 7 a 10 días. Se les dio seguimiento a los pacientes antes, durante y después de la administración de isoprinosine y resultó que desde la primera dosis es decir, en el día uno de su administración, hubo aumento rápido en el número de linfocitos y monocitos (71%), el nivel más alto de recuento de células mononucleares se observó en la tarde en el segundo día, 9 horas después de la primera ingesta de Isoprinosine (76%). Esto se explica porque al haber aumento de estas células que conforman el sistema inmunológico, la respuesta inmune se está dando, ejerciendo funciones de defensa rápidamente incluso antes de terminar el tratamiento, ante las infecciones y lesiones que presentaban los pacientes con VPH y Herpes Genital.

Tabla 14. Función inmunológica del Isoprinosine

Patología	Población	Tratamientos Utilizados	Dosis utilizada	Efectividad a	Reacciones adversas	Estudios
VPH y Herpes Genital	22 pacientes	Isoprinosine	4 g/d Durante 7 a 10 días	71% ↑ linfocitos y monocitos desde 1 dosis. 76% máximo valor en 2 ^{do} día de 7 días.	No reporta	Krastev et al 2015, pp.3-4-5

Fuente propia

Conocidos los principales tratamientos antivirales y/o inmunoestimulantes para el VPH y herpes genital, se determina la efectividad que estos poseen de manera individual y en combinación con otros tratamientos y terapias. A pesar de poseer una efectividad alta, por sí solos no aseguran eliminar las lesiones presentes del todo, evitar su recurrencia y eliminar el virus.

Administrados estos tratamientos en combinación a otras terapias como las convencionales dan mejores resultados que como monoterapia. Tal es el caso del estudio de Barbosa et al, (2011), donde se observó la combinación de ACV e Imiquimod con mayor porcentaje de efectividad. También la vía de administración elegida en estos estudios tuvo un papel muy importante, se evidenció considerablemente mejor biodisponibilidad en la vía intravenosa (fármaco entra directamente al torrente sanguíneo), que la vía de administración oral, (pierde parte de su dosis al tener que metabolizarse, excretarse y no ser absorbida).

Con respecto a los fármacos imiquimod e isoprinosine fueron los únicos utilizados en ambas patologías con la diferencia de que el imiquimod tiene una única acción: inmunoduladora y el isopronosine dos acciones farmacológicas: inmunodulador y antiviral.

Eficacia del Isoprinosine con otros tratamientos para el Herpes Genital y VPH

La eficacia del fármaco Isoprinosine ha sido estudiada como tratamiento en monoterapia o en combinación con otros tratamientos para una variedad de enfermedades, no obstante para esta investigación se pretende conocer para cuál de las enfermedades en el presente trabajo: Herpes Genital y Virus del Papiloma Humano podría resultar tener mejor indicación y cómo sería mejor utilizarlo si solo o en combinación con otros tratamientos antivirales o terapias convencionales.

Herpes genital

Tabla 15. Eficacia del isoprinosine en el Herpes genital

Patología	Población	Tratamiento y Dosis Utilizadas	Reacciones adversas	Eficacia	Recurrencia sintomática	Estudios
Herpes Genital	812 pacientes	Isoprinosine vs placebo 1g 4 veces al día durante 7 días.	Se reportan como menores	↓Vesículas y Formación de costras en 11-22 días	0% no se reportaron durante el seguimiento	Watson, 1985, p.1.
	53 pacientes	Isoprinosine vs placebo 1g 4 veces al día durante 7 días.	No reporta	<u>Isoprinosine</u> 17/27 Completa. (48%) Parcial: 40,3% Sin respuesta: 11,7% <u>Placebo:</u> 4/26 completa (15,7%) Parcial: (18,9%) Sin respuesta: (65,4%)	No reportada	Wickett et al, 2002, p.3.
	144 pacientes, ambos sexos Edades entre 18 y 65 años	Isoprinosine 1g 4 veces al día vs ACV: 200 mg cinco veces al día de 5 a 7 días.	Hiperuricemia en isoprinosine ACV: Problemas GI, leucopenia y otros.	Isop: Sin respuesta: 37.77% Parcial: 62.30% Completa. 84,15% ACV: Sin respuesta: 44.40% Parcial: 63.98% Completa. 80.6%	- Isop. 17/64 (26,55%) -ACV: 30/63 (47,62%)	You et al 2015, p. 5.
Promedios	1009 Total	----- -	-----	-----	-----	

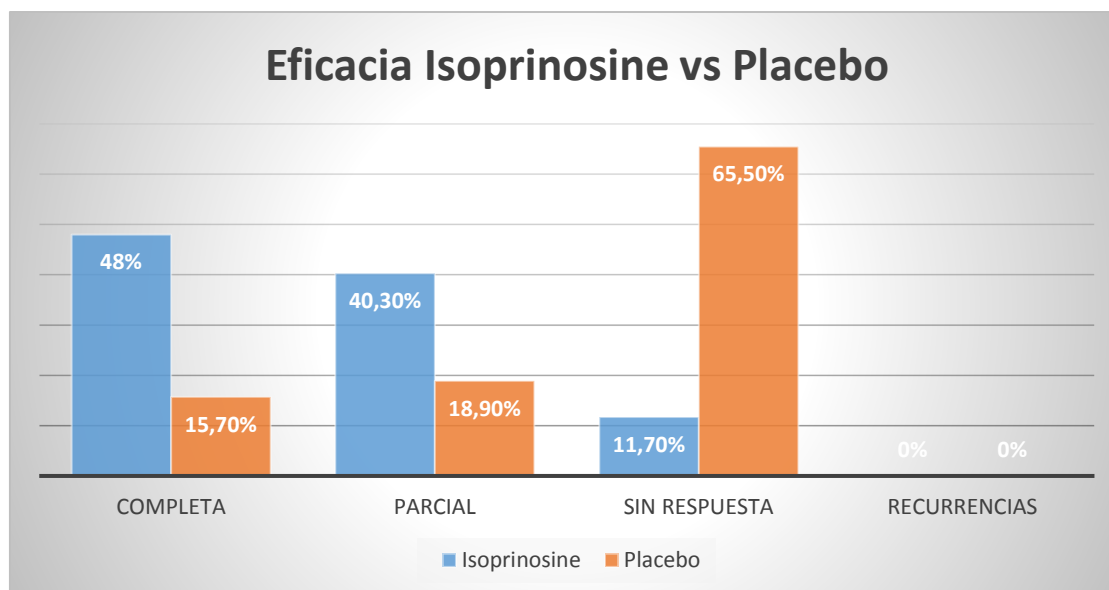
Fuente propia

Según se observa en la tabla 15, se recopilieron tres estudios con una población total de 1009 personas. En cada estudio estas poblaciones fueron divididas en dos grupos controlados: a un grupo se les administró Isoprinosine y al otro grupo placebo y a otro fue administrado Isoprinosine vs Aciclovir, para tratar el herpes genital y las lesiones que presentaban especialmente las vesículas y posteriormente la formación de costras.

Para el primer estudio según Watson (1985), con una población de 812 pacientes y la administración de Isoprinosine de 1g cada 6 horas durante 7 días y tras seguimiento, se observó que la disminución y eliminación de estas lesiones se dio entre de 11 a 22 días después de administrar el tratamiento completo. Para el grupo placebo no hubo disminución de las lesiones durante el seguimiento establecido (1 mes), pero los pacientes reportaron la disminución por sí solas tiempo después.

A pesar que de que en este estudio no se reportan porcentajes claros para evaluar y comparar la eficacia, el fármaco Isoprinosine mostró tener una rápida respuesta ante la duración de la disminución de las lesiones en la enfermedad, esto se podría explicar por su doble mecanismo de acción: antiviral- inmunoestimulante y en cuanto a las reacciones adversas y recurrencias no fueron reportadas durante el seguimiento.

Para el segundo estudio elaborado por Wickett et al, en el año 2002, se comparó: el Isoprinosine vs placebo (1g cada 6 horas durante 7 días) y para el tercer estudio elaborado por los autores You et al, en el año 2015: Isoprinosine (1g cada 6 horas durante 7 días) vs Aciclovir (200 mg cinco veces al día de 5 a 7 días). Se evaluaron tres parámetros para medir la eficacia basados en: La respuesta completa (Desaparición completa de las lesiones), respuesta parcial (hubo disminución de algunas lesiones), Sin respuesta (no hubo cambio alguno), además se determinaron las recurrencias de las lesiones que presentaron los pacientes durante la administración de los fármacos. (ver tabla 15).

Figura 12. Eficacia de Isoprinosine versus placebo

Fuente propia

Como se observa en el gráfico (ver figura 12), en el estudio de Wickett et al, (2002), Isoprinosine tuvo una respuesta completa de 48% y placebo 15,70%, es decir, el activo tuvo una mayor desaparición de las lesiones en los pacientes, además presentó mayor respuesta parcial y mucho menos pacientes sin respuesta en comparación con la gran cantidad de pacientes que no presentó cambio alguno tomando placebo. A esto se le agrega que para ninguno de los pacientes tratados hubo síntomas de recurrencia ni reacciones adversas.

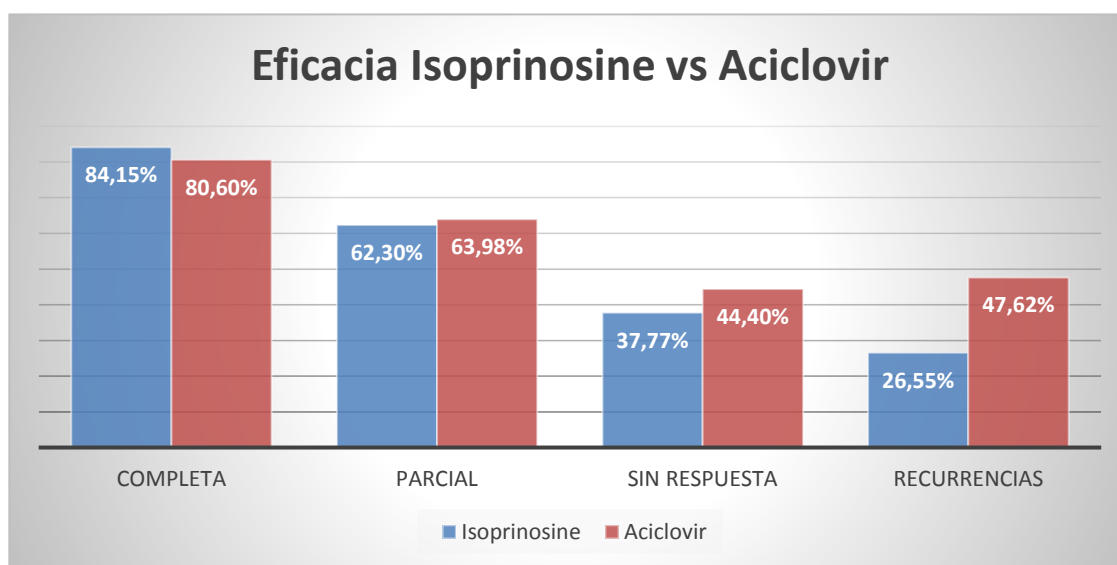
De los 144 pacientes que participaron en el estudio de You et al, (2015), recibieron Isoprinosine vs Aciclovir, en cuanto a su eficacia los datos fueron muy similares en la desaparición y disminución de las lesiones, la diferencia se vio marcada en las recurrencias que tuvieron los pacientes, como se puede observar en el gráfico (ver figura 13), el fármaco Isoprinosine tuvo casi que la mitad de las recurrencias (26,55%), de las que tuvo el fármaco Aciclovir (47,62%).

Para un mejor control un estudio de mayor tiempo demostraría con mayor claridad estos datos, ya que fue un estudio de 3 meses, tiempo en el cual no se pudo dar seguimiento de largo plazo a los pacientes para determinar el número de recurrencias por año, ya que se dice que las

personas portadoras del herpes genital muestran una recurrencia mínimo dentro del primer año y después del cuarto año disminuyen en una cuarta parte, entonces así también se calcularía desde hace cuánto tiempo tienen la enfermedad.

Aunque se rescata que el fármaco isoprinosine tenga menos recurrencias, se muestra que a los pacientes se les detectó hiperuricemia en un alto porcentaje como reacción adversa. La hiperuricemia por este fármaco se presenta debido al metabolismo del componente inosina del metisoprinol a ácido úrico, se puede presentar elevación moderada del ácido úrico sérico y urinario, los pacientes fueron monitoreados durante el tratamiento y no requirieron de la suspensión del mismo. Para el caso del ACV los pacientes informaron problemas gastrointestinales y un caso de leucopenia que no fueron significantes.

Figura 13. Eficacia de Isoprinosine versus Aciclovir



Fuente propia

VPH

De igual forma para el virus del papiloma humano fueron investigados seis estudios en totalidad. Tres de ellos (Kuie, 2014, Parker et al, 1988, Georgala et al, 2006), muestran en común la administración de Isoprinosine vs placebo en 146 pacientes en total con edades entre 18 y 43

años. La dosis administrada fue de 1g tres veces al día o su equivalente 50mg/kg al día durante 4 y 6 semanas. (ver tabla 16),

Tabla 16. Eficacia del isoprinosine en el VPH

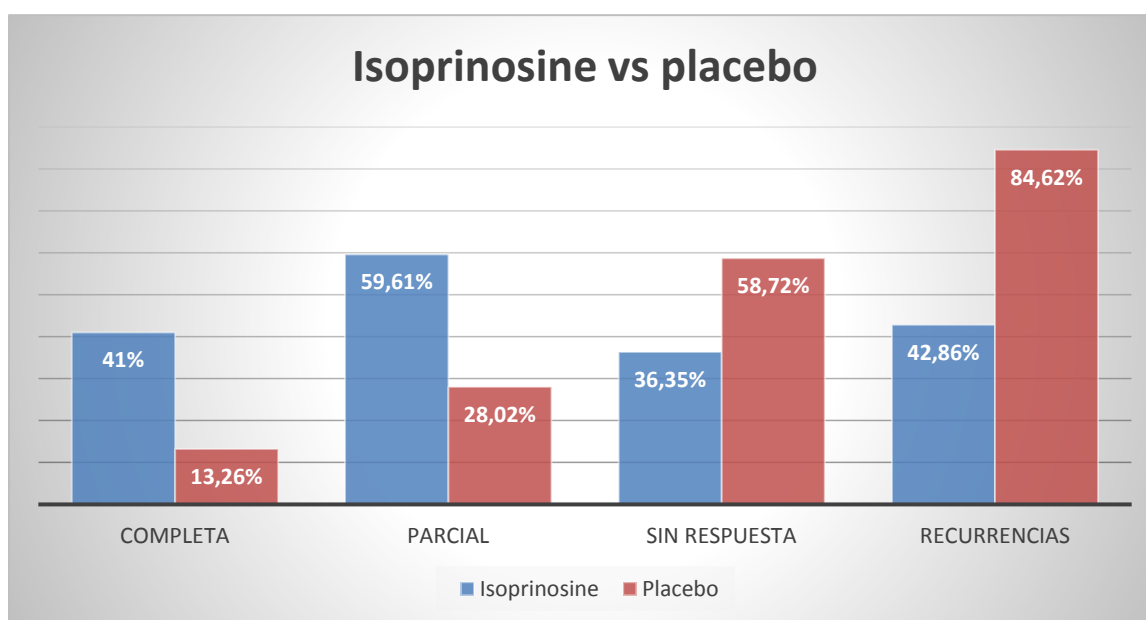
Patología	Población	Tratamiento y Dosis Utilizadas	Reacciones adversas	Eficacia	Recurrencia sintomática	Estudios
VPH	55 mujeres Edad promedio: 38,3 años	Isoprinosine vs placebo (1 g TID x 6 sem.)	Isop: 2. erupción macular. Placebo: 1. malestar generalizado	-Completa: 63,5% vs 16,7% en VG. -Parcial: 59.1% vs 37.5% prurito vulvar -Sin respuesta: 30,9% vs 45,8 %	30% con Isop 60% placebo	Kuie, 2014, pp.4-5-6-
	55 pacientes Edad mayores 18 años	Isoprinosine 1g/TID x 4 sem. Vs placebo	-Isop: náuseas Placebo: dolor abdominal persistente.	VG y VAN: -Completa. 36% vs 23,07% -Parcial. 78.57% vs 30,77% -Sin respuesta: 42,86 % vs 46,16%	- Isop 42,86% - placebo 84,62%	Parker et al 1988, (pp.2-3)
	36 mujeres. Edad: 20-43 años	Isoprinosine vs placebo (50 mg / kg /d x 12 semanas.	Isop: 2. náuseas, leve ↑ de los niveles de ácido úrico en plasma en 4 mujeres	Condiloma acuminata. Completa: 23.52% vs 0% Parcial: 41.17% vs 15,78% Sin respuesta: 35.29% vs 84,21%	0 en seguimiento de 12 meses.	Georgal et al 2006, p.3
Promedios	146 Total	-----	-----	-----	-----	

Fuente propia

Se observaron en dos estudios que dos de los pacientes informaron presentar náuseas, dos pacientes erupción macular y cuatro pacientes un leve aumento en los niveles de ácido úrico. En relación con estas reacciones adversas presentadas, en el caso de las náuseas se explica por qué se encontró que dos de las pacientes ocultaron estar embarazadas por lo tanto las náuseas se pueden deber al embarazo, en cuanto a las erupciones maculares pueden ser posible causa del mismo virus y del estado de los pacientes, por lo tanto se descarta que sean reacciones atribuidas únicamente del fármaco Isoprinosine. Para el caso del aumento de los niveles de ácido úrico estos sí son propios del uso de este fármaco.

Un paciente reportó malestar generalizado y otro dolor abdominal persistente, a ellos se les administró el placebo. El estado de estos pacientes se explica como efecto nocebo que aparece cuando los pacientes tienen expectativas negativas sobre los efectos de una terapia o un medicamento y eso puede llegar a empeorar la enfermedad, producir reacciones adversas, y dificultar su curación. El desconocimiento de los pacientes sobre que están tomando o pensar que están tomando algo cuando no lo es, resulta ser el estímulo psicológico inducido por la administración de una sustancia inerte.

Figura 14. Eficacia de Isoprinosine versus placebo



Fuente propia

De acuerdo con el gráfico y a los tres parámetros evaluados se observa que los pacientes tuvieron mejor respuesta parcial con Isoprinosine, después de la administración vs placebo, es decir hubo disminución de las lesiones pero los pacientes que presentaron desaparición completa de las lesiones fue menor. Además según los datos de los 3 estudios en promedio un 58,72% de los pacientes no tuvieron cambio alguno con la toma de placebo. Se determina que el uso de Isoprinosine tuvo mejor eficacia para disminuir las lesiones en VPH que el placebo.

Para los estudios de (Kuie, 2014 y Parker et al 1988), se observan las recurrencias que presentaron los pacientes se reducen a la mitad con isoprinosine durante el seguimiento que tuvieron los pacientes, se determina la rápida acción de Isoprinosine durante 3 meses de tratamiento y control.

Tabla 17. Eficacia del isoprinosine en el VPH con otros tratamientos.

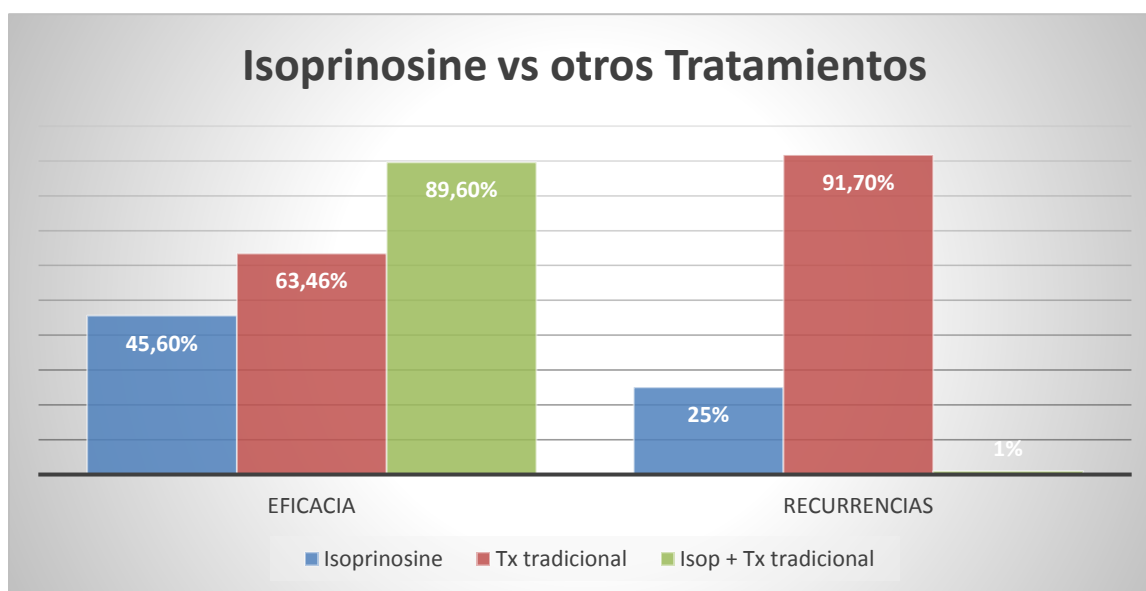
Patología	Población	Tratamiento y Dosis Utilizadas	Reacciones adversas	Eficacia	Recurrencia sintomática	Estudios
VPH	Estudios randomizados con poblaciones variadas	Isoprinosine 1g TID por un mes (Adyuvante) vs	Reacciones inflamatorias locales	- 8 semanas de uso	No reporta	Concha, 2007, pp.3-5
		Imiquimod 5%: TID tres veces por sem., durante 16 sem.				
		Cidofovir crema 1%: 5 d a la semana.	Dolor	- 12 semanas de uso	3,7% al año de seguimiento	
	165 pacientes, edad promedio 21 años	Isoprinosine (1g TID, durante 4 sem.) vs: tx tradicional (Podofilina 25%, 2 veces x sem, durante 4 sem.) o crioterapia o electrocauterio. Isop + tx tradicional	No reporta	-Tx tradicional: 37/91.41% - Isop: 14/36.39% -Isop + tx tradicional. 95%	Tx tradicional: 91.7% Isop: 25% Isop + tx : 1%	Mohanty et al 1986, (pp.2-3)
	5650 Pacientes 20 a 66 años	Isoprinosine 50mg/kg durante 10 días .vs : -terapia tradicional y -Isoprinosine +terapia tradicional	38 pacientes: Desórdenes del tracto gastrointestinal, resequead de la piel. 2: dolor en articulaciones	Tx tradicional: 35,5% Isop: 54,8% Isop +tx tradicional 84,2%.	0% Durante el estudio, desaparición completa de resultado examen ADN VPH negativo.	Eliseeva et al 2012, p.7-8-9.
Promedios	5815 Total	-----	-----	-----	-----	-----

Fuente propia

En los tres restantes estudios (Concha, 2007, Mohanty et al 1986, Eliseeva et al 2012), se evaluó el Isoprinosine con otros tratamientos. En el estudio por la autora Concha, se dividió la población en dos grupos: A un grupo se le administró Isoprinosine como adyuvante con Imiquimod al 5% y se obtuvo disminución de las lesiones en 8 semanas de tratamiento, los pacientes presentaron reacciones inflamatorias locales y no se reportaron recurrencias. En el segundo grupo se administró Isoprinosine vs Cidofovir 1% y se tuvo disminución de las lesiones en 12 semanas de tratamiento, los pacientes informaron tener dolor en la zona y reportaron recurrencias de 3,7% al año de seguimiento. (ver tabla 17).

La eficacia de isoprinosine resulta ser mejor en combinación con imiquimod, ya que con cidofovir se presentaron recurrencias. Lo único que se establece es que con cualquiera de todos los tratamientos que combinen isoprinosine deben tener control de las reacciones presentadas por otros medicamentos, para evitar empeorar aún más las lesiones ya presentes o provocar alguna.

Figura 15. Eficacia del isoprinosine versus otros tratamientos



Fuente propia

Los pacientes de los últimos dos estudios tuvieron mayor éxito al ser tratados con la terapia tradicional, (electrocauterio, crioterapia, cirugía, podofilina entre otros), y adicional a estos la

administración vía oral de Isoprinosine, en las lesiones por VPH. El número de recurrencias en esta combinación para un estudio fue de 1%, y para el otro estudio según Elisseva reportó el 0% y además se complementó el resultado del examen de ADN para VPH y fue negativo, es decir, la desaparición completa del virus. Se obtiene que la tasa de éxito de esta combinación es realmente efectiva que al utilizar Isoprinosine como monoterapia o solo la terapia tradicional. (ver figura 15).

El objetivo que se desarrolló pretendía buscar la eficacia de los tratamientos contra el VPH y herpes genital. Se encontró que en dependencia de lo que se requería, los tratamientos se diferenciaron entre los que persiguen la eliminación del virus por acción directa o mediante inmunomodulación, y los que simplemente pretenden la destrucción de las células infectadas. Por lo tanto para el VPH se determina que el Isoprinosine es un excelente adyuvante a otros tratamientos tradicionales ya que la terapia tradicional u otras eliminan las lesiones aparentes por lo que el virus puede permanecer, es por ello que al administrar un tratamiento sistémico como isoprinosine este va a actuar en todos los sitios de infección, impidiéndose así la replicación viral y la eliminación del virus del papiloma humano.

Finalmente para el herpes genital realmente la eficacia del Isoprinosine con otros tratamientos como el Aciclovir no fue tan marcada en cuanto a la desaparición de las lesiones, los porcentajes obtenidos no fueron relevantes ni con diferenciales mayores, sin embargo, sí mostró ser un excelente tratamiento para disminuir el número recurrencias y el tiempo de las mismas, así como en lesiones recalcitrantes, debido a que el isoprinosine al tener rápida respuesta relacionada a su doble mecanismo de acción, además de ser bien tolerado por los pacientes en cuanto a su vía de administración, su régimen terapéutico y que las reacciones adversas que podían darse son reversibles al suspender el fármaco.

En comparación se estima tener mejor indicación para el virus del papiloma humano, ya que su uso permitiría eliminar el virus completamente del organismo, y evitar todas las manifestaciones y consecuencias que conlleva esta enfermedad, ya que para el caso del herpes genital y según se mostró no se da la eliminación del virus con ningún tratamiento ni terapia, el uso de isoprinosine para este caso estaría relacionado en mejorar su calidad de vida, ya que el virus permanecerá en el organismo durante toda su vida.

CAPÍTULO V CONCLUSIONES

Se distinguieron las manifestaciones clínicas más frecuentes para el herpes genital las cuales fueron en orden de importancia úlceras, pápulas y vesículas, que están dadas por el tipo de virus del herpes simple tipo-2.

Las lesiones que más afectaron a los pacientes con el virus del papiloma humano corresponden a verrugas genitales, anales y perianales, en hombres y mujeres. Los tipos más comunes que se identificaron causantes de estas lesiones son el tipo de VPH 6 y 11, categorizados como de bajo riesgo.

Los principales tratamientos en los pacientes tratados con herpes genital encontrados fueron antivirales como el Aciclovir, Valaciclovir y Famciclovir y el uso de un inmunomodulador como el imiquimod.

El uso sinérgico de los tratamientos antivirales: ACV, VACV y FCV con imiquimod , demostraron mejores resultados.

El uso de imiquimod fue el fármaco más utilizado para tratar las lesiones por VPH, aunque se demostró tener muchos efectos secundarios y no disminuir la replicación viral, ni eliminar el virus.

La eficacia del Isoprinosine en el herpes genital tuvo su valor en la disminución del número de recurrencias de las lesiones, aproximadamente la mitad de recurrencias que otros fármacos.

La rápida respuesta del fármaco Isoprinosine en el herpes genital fue en cuanto a su acción inmunoestimulante, no así como antiviral en la eliminación el virus.

Para el VPH el uso de Isoprinosine en combinación con otros tratamientos resultó ser la mejor opción para tratar la patología, puesto que redujo y eliminó las lesiones no solo superficiales, sino que además se eliminó el virus del organismo.

RECOMENDACIONES

Al laboratorio Newport, fabricante del fármaco Isoprinosine, se le propone actualizar su prospecto en cuanto a la indicación y posología, para ser utilizado en el virus del papiloma humano ya que no lo especifica.

A los doctores y profesionales en salud especialmente en el área de ginecología, evaluar el uso de este fármaco, informarse y capacitarse sobre su manejo, sus efectos adversos, interacciones y combinación con otros medicamentos o terapias.

En cuanto a la Caja Costarricense del Seguro Social se le recomienda valorar el hecho de actualizar las guías de tratamiento para pacientes con herpes genital y virus del papiloma humano, ya que son patologías de alta incidencia y prevalencia en todo el país y el mundo hoy en día.

A la población se les hace un llamado, tanto hombres como mujeres, informarse sobre estas enfermedades para que puedan ser diagnosticados tempranamente y sobre los tratamientos acudir a un profesional en farmacia para que le informe sobre el correcto uso de sus medicamentos.

En la Universidad Internacional de las Américas y otras universidades que impartan la carrera de farmacia es importante fomentar a los estudiantes la búsqueda actualizada de información sobre las enfermedades de transmisión sexual más comunes, que presentan más riesgos y consecuencias, así como de sus tratamientos farmacológicos.

Se recomienda para futuras investigaciones, estudiar el uso de Isoprinosine en combinación con otros antivirales para conocer su eficacia de manera simultánea.

En cuanto a esta investigación se desearía además de la información obtenida por las revisiones bibliográficas, obtener información de los médicos y farmacéuticos a futuro, por medio de encuestas a nivel privado y público de Costa Rica, para poder averiguar qué conocimiento tienen del fármaco y si lo utilizarían para las patologías del herpes genital y virus del papiloma humano.

Referencias

- Ajún, T. (2013). Estrategia de mercadeo para la comercialización de productos naturales en una empresa farmacéutica de venta al detalle. (Tesis de Maestría) Universidad de Costa Rica. Ciudad Universitaria Rodrigo, Costa Rica.
- Barbosa L., Souto R., Furtado A., Gripp A, Daxbacher E. (2011). Association of oral acyclovir and imiquimod for the treatment of hypertrophic genital herpes simplex in HIV positive patients: report of two cases. Dermatology Service of the Hospital Universitário Pedro Ernesto, Brasil. 86(5). Recuperado de: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962011000500035
- Bascones, A (2011). Herpesvirus. Universidad Complutense de Madrid. Avances en odontoestomatología. 27 (1). Recuperado de <http://scielo.isciii.es/pdf/odonto/v27n1/original1.pdf>
- Bernstein et al (2012). Epidemiología, presentación clínica y respuesta de anticuerpos a la infección primaria con herpes virus simplex tipo 1 y tipo 2 en mujeres jóvenes. Washington, Department of Medicine, Epidemiology, and Laboratory Medicine, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Vaccine and Infectious Diseases Division. Estados Unidos. Recuperado de: 10.1093/cid/cis891.
- Cabello, R. (2007). Microbiología y parasitología Humana. México: Editorial Medica Panamericana. Recuperado de: <https://books.google.co.cr/books?id=Wv026CUhR6YC&pg=PA292&dq=virus+del+herpes+simple&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwjroe2VxKnZAhVBUMMKHTezCWUQ6AEINjAD#v=onepage&q=virus%20del%20herpes%20simple&f=false>.
- Carballal, G., Oubiña, J. (2014). Virología médica. Buenos Aires: Corpus Editorial . Recuperado de : <https://ebookcentral.proquest.com>.

- Castro, J. (2010). Virus del Papiloma Humano. (Tesis Doctoral). Universidad Internacional de las Américas, San José Costa Rica.
- Chung, L. (2014). Formulación de un nuevo tratamiento con propiedades antivirales para tratar la verruga plantar causado por el Virus del Papiloma Humano utilizando los extractos de la *Uncaria tomentosa*. (Tesis Doctoral). Universidad Internacional de las Américas, San José, Costa Rica.
- Concha, M. (2007). Diagnóstico y terapia del virus papiloma humano. *Infectología práctica*. Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile, 24 (3): 211,212. Recuperado de: [//dx.doi.org/10.4067/S0716-10182007000300006](http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182007000300006)
- Cotarelo, M. (1997). Virus herpes simplex: estudio de sensibilidad in vitro frente antivirales en un hospital general (Tesis Doctoral) Universidad complutense de Madrid. España. Recuperado de <http://eprints.ucm.es/tesis/19972000/D/1/D1039201.pdf>.
- Delgado, G. (1985). Papilloma Virus Linked to Cancer. *Info-farmacia*. Universidad de Heidelberg .Alemania.1, 2. Recuperado de <https://docs.google.com/viewer?a=v&pid=sites&srcid=aW5mby1mYXJtYWNPYS5jb218aW5mby1mYXJtYWNPYXxneDo2OGY0NjdmMjI2NGI3NmMw>.
- Dunne, E y Markowitz, L. (2006) Genital Human Papillomavirus Infection. *Clinical Infectious Diseases*. Atlanta, Georgia ,43. Recuperado de: <https://academic.oup.com/cid/article/43/5/624/505593>
- Eliseeva et al (2012). Efecto antiviral de Inosine Pranobex en enfermedades inducidas por el VPH. *Journal Obstetrics and Gynecology*. Universidad Estatal de Medicina de Moscú, Rusia.2; 1-12. Recuperado de: http://serviciospatologicos.com/resources/files/articulos/efecto_antiviral_se_inosine_pranobex.pdf.

- Evans et al (2011). Úlcera de HSV-2 crónica resistente a aciclovir en un paciente inmunosuprimido tratado con cidofovir tópico. University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia. Recuperado de: doi: 10.1001/archderm.147.12.1462.
- Fuchs et al (2010). Eficacia clínica y virológica del virus del herpes simple tipo 2. Supresión por Acyclovir en un ensayo clínico multicontinente. Department of Medicine, University of Alabama, Birmingham; Asociación Civil Salud y Educación, Impacta, Lima, Perú, 201. Recuperado de: DOI: 10.1086/651381
- García., Guerrero, G., Castro.,M.,Medina de la Garza,C. (2009). Inmunomoduladores como terapia adyuvante en la enfermedad infecciosa. Departamento de Inmunología. Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León, México. 11(45). Recuperado de : <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-universitaria-304-articulo-inmunomoduladores-como-terapia-adyuvante-enfermedad-X1665579609481115>
- Georgala, S., Katoulis, A., Befon, A., Georgala, C y Rigopoulos, D. (2006). Oral inosiplex in the treatment of cervical condylomata acuminata: a randomized placebo-controlled trial. International Journal of Obstetrics and Gynaecology. Hospital, 5 Dragoumi Street 16121 Athens, Grecia.113; 1088-1091. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2006.01041.x.
- Giménez, S. (2014). Herpes genital. La infección por el virus del herpes simple.Medicina21: Ciencia, medicina, salud y paciente. Sección de artículos de medicina. 1. Recuperado de <https://www.medicina21.com/Articulos/V75/Herpes-genital-La-infeccion-por-el-virus-del-herpes-simple.html>.
- González, R. (setiembre, 2012). ¿Cómo reconocer una infección viral: molusco, herpes y VPH?: Revista de piel a piel. Artículos médicos. Recuperado de: <http://depielapiel.com/site/index.php/blog-actividad-cientifica/articulos-medicos/10-como-reconocer-una-infeccion-viral-molusco-herpes-y-vph>

- González, G, Núñez, J (2015). Tratamiento de las verrugas genitales: una actualización. Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Zulia. Venezuela. REV CHIL OBSTET GINECOL 2015; 80(1): 76 – 83. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262015000100012>
- Gutiérrez, E. (2017). Todo Acerca del Tratamiento del Herpes Genital y Síntomas. Aprende a Curar y Eliminar el Herpes de Tu Cuerpo. Recuperado de: <http://juntoscontraelherpes.com/todo-acerca-del-tratamiento-del-herpes-genital-y-sintomas/>
- Hanley, R. (1986). Isoprinovine Maker Fights for FDA's Ok. Times Staff Writer. Los Ángeles Times. Estados Unidos. Recuperado de http://articles.latimes.com/1986-09-21/business/fi-9016_1_fda-approval/3,1-3.
- Hernández, A (2008). Infección por herpes simple genital. Revisión global. Facultad de Ciencias Médicas de La Habana (ISCM-H). Habana, Cuba. 7(4). Recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2008000400019
- Hernández, A., Arriaga, C., Conde, C y Sánchez, M. (2013). Conocimiento sobre el virus herpes simple tipo 2 y virus del papiloma humano, y percepción de riesgo a adquirir las infecciones entre estudiantes universitarios. Gaceta Médica de México. (149). Recuperado de: https://www.anmm.org.mx/GMM/2013/n1/GMM_149_2013_1_016-026.pdf
- Krastev, Z., Jeleu, D y Ivanova, R. (2015). Isoprinovine Induces a Rapid Lympho -Mononuclear Response in Adult Participants. Medinform, University Hospital “St. Ivan Rilski” Sofia, Clinic of Gastroenterology, I S S U E 1; 2-6. DOI: 10.18044/MedInform.201521.80. <http://medinform.bg/wp-content/uploads/2015/06/Medinform-1-2015.pdf>
- Kuie, S. (2014). Efficacy of inosine pranobex oral therapy in subclinical human papillomavirus infection of the vulva: a randomized double-blinded placebo controlled study. Singapur 7: 276- 280. Recuperado de: 10.1258/0956462961917960.

- Lazcano, A. (2005). Cáncer Cervicouterino .México: Editorial Medica Panamericana. Recuperado de https://books.google.co.cr/books?id=RQSZac_saPQC&pg=PA57&dq=virus+del+papiloma+humano&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwiSgNWNqanZAhUF02MKHWsIAZ44FBD0AQgxMAI#v=onepage&q=virus%20del%20papiloma%20humano&f=true.
- Lebrun, B., et al. (2007) A meta-analysis to assess the efficacy of oral antiviral treatment to prevent genital herpes outbreaks. The American Academy of Dermatology, Inc. Francia. Recuperado de: doi:10.1016/j.jaad.2007.02.008
- Martínez, C. (2006). Modulación de la respuesta inmune. Tendencias vigentes. Modulación de la respuesta inmune. Tendencias vigentes. Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas; 25(4). Recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002006000400009.
- Martínez, M. (noviembre, 2011). Infecciones virales en piel y mucosas: Revista Médica Clínica Las Condes. 22 (6), 795-796. DOI: 10.1016/S0716-8640(11)70492-8.
- Mayo Clinic. (2017). Infección por VPH. Mayo Foundation for Medical Education and Research. Rochester, Minnesota; Scottsdale y Phoenix, Arizona, y Jacksonville, Florida. Recuperado de: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/hpv-infection/symptoms-causes/syc-20351596>
- Mohanty, K., Scottt. C. (1986). Immunotherapy of genital warts with inosine pranobex (Imunovir): preliminary study. Department of Genitourinary Medicine. Inglaterra. 62:352-5. Recuperado de <https://pdfs.semanticscholar.org/279f/3e03bdbc2a81576410025baee2e13544dae6.pdf>.
- Morales, M. (2010). Estudio de la población del Caribe sur en las zonas de Puerto Viejo, Cahuita, Bribri y Hone Creek, en hombres y mujeres entre los 15 y 40 años de edad en relación al conocimiento que tienen del virus del Papiloma Humano: creación de una Propuesta de

publicidad para informar sobre los riesgos y consecuencias de contagio (Tesis de Maestría). Universidad Internacional de las Américas (UIA), Costa Rica.

Nazzari et al. (2008) Imiquimod en crema al 5% en el tratamiento de Verrugas anogenitales asociadas a vph: Experiencia preliminar. Rev chil obstet ginecol 73(5). Recuperado de : https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262008000500008.

Ochoa, F., Guarneros de Regil, D. y Velasco, M. (2015) Infección por virus del papiloma humano en mujeres y su prevención. Gaceta Mexicana de Oncología. 14(3). Recuperado de: https://ac.els-cdn.com/S1665920115000607/1-s2.0-S1665920115000607main.pdf?_tid=f1f9946b-77f1-4675-8f05262de3e47854&acdnat=1520916142_d926fb004a6e21f3bec038087a879fb2

Organización Mundial de la Salud (OMS). (Enero, 2017). Virus del Herpes Simple. Recuperado de: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs400/es/>.

Parker, J. et al (1988). Immunotherapy of genital warts with inosine pranobex and conventional treatment: double blind placebo controlled study. Inglaterra. 64:383-386. Recuperado de: <https://medi.ru/docplus/149923.pdf>.

Ramos, J. (2012) Infectología clínica. Editorial El Manual Moderno. Mexico. Recuperado de: <https://ebookcentral.proquest.com/lib/bibliouiasp/reader.action?docID=3216972&ppg=1&query=virus%20del%20papiloma%20humano>

Recalde, J. (1995) Inmunoestimulantes: muchas indicaciones, poca experiencia. Redacción: CADIME Escuela Andaluza de Salud Pública. 11(4). Recuperado de: http://www.cadime.es/docs/bta/CADIME_BTA1995_11_4.pdf

Retamal, A., Suazo, P., Garrido, I., Kalergis, A y González, P. (2015). Evasión de la respuesta inmune por virus herpes simple. Revista Chilena Infectol. Pontificia Universidad Católica

de Chile. Santiago, Chile. 32 (1): 61,62. Recuperado de:
<https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v32n1/art09.pdf>.

Reyes et al (2016). Agentes antivirales. Universidad Central de Venezuela, Facultad de Medicina. Bol Venez Infectol Vol. 27 (2). Recuperado de: <http://studyres.es/doc/1827513/agentes-antivirales>

Rincón, O., Pareja, L., Jaramillo, S., Aristizábal, B. (2007). Virus del papiloma humano, Respuesta inmune y cáncer cervical: Una relación compleja. Revista Colombia de obstetricia y ginecología. 58(3). Recuperado de:
http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74342007000300006&lng=en&nrm=iso&tlng=es

Sala, N., Figueras, A., Ramió, E. (2017). Cidofovir intralesional en infección por el virus del papiloma humano en espacios interdigitales. Farmacéutica adjunta, Servicio de Farmacia, Hospital Universitari Sagrat Cor, Barcelona. España. 41(1). Recuperado de: DOI: 10.7399/fh.2017.41.1.10645

Salavert, M., Granada, R., Díaz, A y Zaragoza, R. (2011). Papel de las infecciones víricas en pacientes inmunodeprimidos. Medicina Intensiva, España 5(2):120,121. Recuperado de:http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-56912011000200008

Salas, A (2001). Inmunomoduladores: Usos clinicos y perfil farmacodinamico de los inmunoestimulantes biologicos. Catedra de Farmacologia, Escuela de Medicina, Universidad Central del Ecuador. 26 (2-3). Recuperado de :
https://www.google.com/search?q=Inmunomoduladores%3A+Usos+clmicos+y+perfil+farmacodinamico+de+los+inmunoestimulantes+biologicos.&rlz=1C1CAFA_enCR703CR744&oq=Inmunomoduladores%3A+Usos+clmicos+y+perfil+farmacodinamico+de+los+inmunoestimulantes+biologicos.&aqs=chrome..69i57j69i58.1138j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8

Sanabria, J. (2009). Virus del Papiloma Humano. Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río, Cuba.13 (4): 14. Recuperado de <http://scielo.sld.cu/pdf/rpr/v13n4/rpr19409.pdf>

Sánchez, J., Bolaños, C., Carolina y González, C. (2010). Herpes Genital. Revista Clínica Médica .Universidad de Valladolid. 3 (2): 3. Recuperado de: <http://studyres.es/doc/3342807/unpacientecon-.-.-herpes-genital>.

Sociedad Americana contra el cáncer. (2017). VPH y Cáncer. Recuperado de: <https://www.cancer.org/es/cancer/causas-del-cancer/agentes-infecciosos/vph/vph-y-cancer.html#referencias>

Vargas, A. (2016). Virología médica. Bogotá, Colombia: Editorial El Manual Moderno. Recuperado de <https://ebookcentral.proquest.com>

Vargas, M. (2016). Virología médica (2a. ed.), Colombia: Editorial El Manual Moderno. Recuperado de: <https://ebookcentral.proquest.com/lib/bibliouiasp/detail.action?docID=4823945>.

Vásquez, W., Rótela, V y Ortiz, Y. (2017) Virus del papiloma humano: revisión de la literatura. Felsocem, Universidad Nacional Autónoma de Honduras. Tegucigalpa, Honduras, 22(1) 72-76. Recuperado de: https://www.researchgate.net/publication/315764392_Virus_del_papiloma_humano_Revisión_de_la_literatura.

Watson, E. (1985). Inosine pranobex for mucocutaneous herpes. Department of Clinical Epidemiology, London Hospital Medical College, London.vol.1. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2580202>.

Wickett, W., Bradshaw, L., Wilson J, Glasky A. (2002). Clinical effectiveness of the immunopotentiating agent, inosiplex, in herpes virus infections. University Statal of

Fullerton, California, USA. 260: 211. Recuperado de:
https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4615-9358-4_27

You et al (2015). Multicenter randomized study of inosine pranobex versus acyclovir in the treatment of recurrent herpes labialis and recurrent herpes genitalis in Chinese patients. *Journal of Dermatology. China*; 42: 1-6. Doi: 10.1111/1346-8138.12845.