

Trabajos Originales:

PREVALENCIA DE HERPES BUCAL EN PACIENTES VIH POSITIVOS ATENDIDOS EN EL CENTRO DE ATENCIÓN A PERSONAS CON ENFERMEDADES INFECTOCONTAGIOSAS DURANTE EL PERÍODO 1999 - 2004

Recibido para arbitraje: 20/07/2007

Aceptado para publicación: 23/01/2008

- **Cardozo Montilla, Miguel Angel¹; Tovar, Vilma²; Guerra, María Elena³**

¹Odentólogo, Universidad Central de Venezuela. Postgrado de Gerencia de Servicios Asistenciales en //alud, Universidad Católica Andrés Bello. Miembro Asociado de la Sociedad Venezolana de

²Endodoncia.

³Patólogo bucal. Profesor Asociado, Jefe del Centro de Atención a Personas con Enfermedades Infecciocontagiosas, Facultad de Odontología, Universidad Central de Venezuela.

⁴Odontopediatra. Profesor Asociado, Facultad de Odontología, Universidad Central de Venezuela.

Miguel Cardozo: michaeliarchangelo2006@gmail.com o endolettras@hotmail.com

Vilma Tovar: vyimatovar@hotmail.com

Resumen

Este estudio retrospectivo se realizó con el propósito de determinar la prevalencia de herpes bucal en el Centro de Atención a Pacientes con Enfermedades Infecciocontagiosas (CAPEI) durante el periodo enero de 1999 y diciembre de 2004, en un universo de 790 pacientes. Se analizaron un conjunto de variables, a saber, edad, sexo, nivel de instrucción, otras patologías bucales presentes y concomitancia de herpes bucal con herpes genital, para obtener las distribuciones de frecuencia respectivas. Adicionalmente, para las series agrupadas de edad, se calculó la mediana con la respectiva desviación estándar. La prevalencia de herpes bucal representó un 3,4% del total de patologías bucales halladas, encontrándose casi todos los casos en hombres entre 28 y 42 años de edad. Esta tendencia, cuando se compara con los casos de herpes genital en la misma población, se mantiene, ya que esta última patología se presentó con mayor frecuencia en hombres que en mujeres, en una proporción aproximada de 2,5: 1. Otras lesiones orales que se presentaron en estos pacientes fueron las manchas melánicas, el sarcoma de Kaposi y la leucoplasia vellosa.

Palabras Clave

Prevalencia, herpes bucal, VIH/SIDA, virus herpes simple tipo 1 y tipo 2.

Abstract

In this retrospective study, that was performed with purpose to determine the prevalence of oral herpes in the CAPEI during the period between January of 1999 and December of 2004, in a universe of 790 patients, one worked with a set of variables that determined their age, sex, their level of knowledge, other oral pathologies presents and concomitance of oral herpes with genital herpes, this was to obtain the respective frequency distributions and additionally for groups of age, calculating the median with the respective standard deviation. The prevalence of oral herpes represented a 3.4% in the total of oral pathologies found in that period; most of these cases were men in the age between 28 and 42 years of age. This statistics, when they are compared with the cases of herpes genital in the same population stays the same, since the last pathologies showed that herpes appear more frequently in men than women, in a ratio of 2.5: 1. Other oral injuries that appear in these patients were the melanotic hyperpigmentation, Kaposi's sarcoma and hairy leukoplakia.

Key Words

Prevalence, oral herpes, HIV/AIDS, herpes simplex virus type 1 and 2.

Introducción

Seis de los cien virus conocidos dentro de la familia del herpes causan enfermedades en el ser humano: el Herpes Simple Tipo

I (VHS-1), el Herpes Simple Tipo II (VHS-2), el Varicela Zoster (VVZ), el Citomegalovirus (CMV), el Epstein-Barr (VEB) y el Herpesvirus Humano 6 (HH6). Un séptimo miembro, el Herpesvirus Humano 8 (HH8), se considera como factor primario y necesario para el desarrollo del sarcoma de Kaposi(1), aunque requiere de otros cofactores para producir esa lesión. Todos ellos se diferencian en el tropismo, ya que los tres primeros son neurotrópicos, en tanto que los otros tres son linfotrópicos. El VHS-1, el VHS-2 y el VVZ causan enfermedades en la cavidad bucal, y el CMV está asociado a lesiones ulcerosas de la mucosa oral en pacientes inmunosuprimidos. También pueden ser responsables de enfermedades oculares y del sistema nervioso central en personas infectadas con el VIH(2). La infectividad de los herpesvirus depende de la integridad de su envoltura externa, conformada de una doble capa lipídica derivada de las membranas celulares en donde se encuentran los ligandos, que son espículas de proteínas y glicoproteínas virales, responsables de la fijación del virus a la célula. Precisamente por ser lipídica, esta envoltura es muy frágil en el medio externo, ya que puede ser degradada fácilmente por agentes físico-químicos. Ella recubre una cápside icosaédrica a la que se une mediante un tegumento, constituido por proteínas virales, de estructura fibrilar. La cápside protege el núcleo de ADN(3).

Se considera en forma general que el Virus Herpes Simple Tipo I causa la mayoría de las lesiones por encima de la cintura, y el Virus Herpes Simple Tipo II aquellas por debajo de esta. Sin embargo, por las prácticas sexuales bucogenitales, se presentan lesiones ocasionadas por el VHS-2 en la boca y lesiones en ano y genitales por el VHS-1(4). Clínicamente no se aprecian diferencias relevantes entre unas y otras, pero las que se presentan en la región anogenital suelen tardar más tiempo en desaparecer. El Virus Herpes Simple también puede comportarse como un agente infeccioso en personas inmunocomprometidas, causando una amplia variedad de patologías como esofagitis(5), neumonía focal o difusa(6), entre otras. Algunos estudios también sugieren que el VHS-1 puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer(7, 8).

Cuando se habla de herpes bucal, se hace referencia a todas las lesiones labiales e intrabucales causadas tanto por VHS-1 y VHS-2. El virus se transmite por contacto directo, siendo la puerta de entrada más común la faringe seguida de la vía genital, y el período de incubación va de unos pocos días a dos semanas, luego del cual se puede producir la enfermedad primaria o gingivoestomatitis herpética primaria. Esto ocurre en un pequeño porcentaje de todos los pacientes infectados, ya que la mayoría desarrolla una forma subclínica de la enfermedad, y es también más frecuente en niños que en adultos. Una vez superada esta, el virus se desplaza a través de la vaina que rodea el axón del trigémino y se aloja en el ganglio de Gasser en donde permanece latente, pudiendo luego algún factor desencadenante, como traumatismos o exposición prolongada a la luz solar, provocar su reactivación dando lugar a la enfermedad recurrente. El VHS-2 se aloja en los ganglios lumbosacros. Las lesiones herpéticas de la región bucal son bastante frecuentes en personas que viven con VIH, principalmente en las etapas más avanzadas de inmunosupresión(9, 10).

Una entidad clínica bien reconocida es el panadizo herpético, muy frecuente en odontólogos antes de que se convirtiera en una exigencia el uso de guantes por parte del personal de salud durante los procedimientos clínicos(11). En esta enfermedad aparecen lesiones vesiculosas o pustulosas en los dedos de las manos, especialmente el índice, rodeadas de una zona eritematosa, precedidas de dolor localizado, prurito e inflamación(12).

Gingivoestomatitis Herpética Primaria

Esta enfermedad, más frecuente en niños menores de cinco años, se caracteriza por la aparición de múltiples vesículas pequeñas, que pueden estar ubicadas tanto en la mucosa queratinizada como en la no queratinizada, e incluso sobre los labios, piel peribucal y nasofaringe, aunque es frecuente que aparezcan sobre la mucosa gingival, las cuales se rompen en pocos días dejando lesiones ulcerosas puntiformes, acompañadas de fiebre, linfadenopatía, mialgia, cefalea y malestar general. Estos síntomas persisten de dos a cuatro días y las lesiones desaparecen en un lapso no mayor de diez días(13). En pacientes inmunocomprometidos, como aquellos sometidos a quimioterapia por procesos malignos o con SIDA, se puede presentar en adultos, con una forma grave de la enfermedad en donde las lesiones son más profundas, de mayor tamaño y tardan más tiempo en sanar. En aquellas personas con un estado de inmunosupresión más grave, las lesiones son aun más profundas, con centros friables y necróticos, y cursan con dolor intenso(11).

Herpes Labial Recurrente o Recidivante

Esta es la manifestación más común de la enfermedad secundaria o recurrente por virus herpes simple y se caracteriza por la aparición de vesículas entre 1 y 5 mm de diámetro que al romperse forman úlceras agrupadas en forma de racimo o mapa(14), en el borde bermejo de los labios, sobre las que aparecen costras color café, que en conjunto no suele medir más de 2 cm y desaparecen entre una y dos semanas sin dejar cicatriz. Generalmente hay síntomas prodromales de ardor, dolor u hormigueo sobre la zona. En pacientes inmunosuprimidos, las lesiones pueden variar en su forma y tardar más tiempo en sanar(15).

Herpes Intrabucal Recurrente o Recidivante

En esta enfermedad, las lesiones aparecen sobre la mucosa queratinizada de la boca, con mayor frecuencia sobre el paladar duro y encías, aunque en ocasiones puede haber lesiones sobre las caras laterales de la lengua. Las vesículas iniciales, cuyo tamaño varía entre 1 y 2 mm(16), se rompen rápidamente para formar úlceras superficiales punteadas que sanan en el transcurso de dos semanas. Los pacientes inmunodeficientes pueden presentar dolor intenso que acompaña a estas lesiones, y el tamaño y profundidad de las mismas es mayor, al igual que su duración. Adicionalmente, las lesiones intrabucales pueden estar infectadas secundariamente por *Candida Albicans*(17), entre algunas de las especies de *Candida*, y otros agentes infecciosos.

Complicaciones de la Infección por Virus Herpes Simple

Los Virus Herpes Simple pueden provocar enfermedades graves del sistema nervioso central con una mortalidad elevada. Una de estas es el herpes neonatal, considerada la complicación más grave del herpes genital, que puede presentarse bien sea como lesiones cutáneas, bucales y oculares, como una encefalitis o como una infección diseminada(18, 19, 20). El riesgo de que el bebé contraiga esta enfermedad es mayor si la madre adquirió el herpes genital durante el último trimestre del embarazo. Se recomienda practicar un parto por cesárea para disminuir las probabilidades de transmisión, debido a que la infección genital por VHS recientemente adquirida es frecuentemente activa, por lo que el virus puede estar presente en el canal del parto durante el nacimiento. Otra complicación es la encefalitis herpética, que afecta a los niños mayores de tres meses así como a adultos y se asocia principalmente con el VHS-1, presentándose bajo la forma de una encefalitis focal que involucra principalmente los lóbulos temporal, medio y frontal inferior(21), con áreas de necrosis, acompañado de un cuadro de fiebre, convulsiones, así como alteración de la conciencia(22). También se puede presentar la meningitis aséptica recurrente o síndrome de Mollaret, asociada al VHS-2 y en raras ocasiones al VHS-1 y al VEB, y caracterizada por episodios febriles frecuentes y signos meníngeos(23). Otra complicación de la infección por herpes simple es la queratitis herpética, que puede afectar tanto al epitelio corneal como al estroma, y puede cursar con dolor, fotofobia y edema(24).

Diagnóstico Diferencial

El diagnóstico diferencial de la gingivostomatitis herpética primaria se puede establecer con la gingivitis ulcerativa necrosante aguda o infección de Vincent, faringitis estreptocócica y eritema multiforme. En ninguna de estas patologías las lesiones tienen una fase vesicular, y además varían en la localización, ya que en la primera aparecen lesiones sólo en las encías y el eritema multiforme casi nunca se localiza en ellas; por su parte, la faringitis estreptocócica no afecta los labios y piel peribuca. Con el herpes labial recurrente se puede establecer a veces diagnóstico diferencial con las pústulas del impétigo, mientras que con el herpes intraoral se deben considerar las alergias por contacto, traumatismos y quemaduras químicas(14). En la etapa ulcerativa de la gingivostomatitis herpética, donde las lesiones pueden tener cualquier ubicación dentro de la boca, el diagnóstico diferencial se puede establecer con úlceras aftosas herpetiformes, por lo que es importante indagar si han tenido una etapa vesicular previa(25, 26).

Diagnóstico y Tratamiento

Con las características y ubicación de las lesiones se puede identificar el herpes simple bucal en la mayoría de los casos. Sin embargo, cuando se presentan dudas, se pueden realizar exámenes específicos que llevarán a un diagnóstico definitivo. Entre estas pruebas se pueden mencionar el examen de sangre, el examen de Tzanck(27), el cultivo viral de la lesión y la prueba directa de anticuerpos fluorescentes(28) (DFA por sus siglas en inglés).

El empleo de antivirales para el tratamiento del herpes simple se realiza a menudo en las formas moderadas y graves, y se pueden usar de manera tópica y/o sistémica de acuerdo a la valoración del caso y las condiciones sistémicas del paciente. El aciclovir en ungüento o crema al 5% aplicado cinco veces al día sobre las lesiones del herpes labial tiene un cierto grado de efectividad, aunque se recomienda la administración de aciclovir oral de 400 mg cinco veces al día o de 800 mg cada 8 horas tanto para las lesiones labiales como las intrabucuales. La biodisponibilidad del aciclovir tras su administración oral es de un 15 a un 30%, por lo que en casos graves y en pacientes inmunosuprimidos se recomienda el uso del aciclovir intravenoso en dosis de 5 a 10 mg/Kg cada 8 horas de 5 a 7 días, aunque por sus efectos secundarios es preferible el valaciclovir y el famciclovir por vía oral con iguales resultados. El aciclovir intravenoso se emplea además en la terapéutica del herpes neonatal en dosis de 10 mg/Kg cada 8 horas de 10 días a 3 semanas, en la gingivostomatitis herpética primaria en niños entre 3 y 12 meses en la misma dosis por 7 días, en la encefalitis herpética de niños entre 3 y 12 meses en dosis de 20 mg/Kg cada 8 horas de 10 a 14 días y en encefalitis herpética de adultos en dosis de 10 a 15 mg/Kg cada 8 horas por el mismo período. El valaciclovir se transforma casi totalmente en aciclovir luego de su administración con una biodisponibilidad de 50% o más en adultos y de 45% a 48% en niños(29). Se emplea en la enfermedad recurrente en dosis de 500 mg cada 12 horas por diez días para tratar las lesiones establecidas y de 500 mg cada 12 horas por 5 días para prevenir la aparición de las lesiones en la fase prodromal. En pacientes inmunosuprimidos y en recurrencias frecuentes (10 o más al año) se puede administrar el valaciclovir a dosis de 500 mg 1 vez al día en una o dos tomas por períodos más prolongados. El famciclovir se usa en la enfermedad primaria del adulto en dosis de 250 mg cada 8 horas de 5 a 10 días y en el herpes recurrente en dosis de 125 mg cada 12 horas por 5 días o de 500 mg cada 12 horas por 7 días en pacientes inmunodeficientes. El tratamiento con los antivirales debe iniciarse en la fase prodromal o en las primeras 48 horas para un resultado óptimo.

Materiales y Métodos

Con el propósito de cumplir con los objetivos planteados, se optó por un estudio retrospectivo en el que se evaluaron todos los casos de herpes bucal diagnosticados en el CAPEI durante el período señalado, a través de la revisión de las historias clínicas de los 790 pacientes que acudieron al servicio en dicho lapso, lo que constituyó el universo de estudio. Se determinó la prevalencia luego de medir la frecuencia absoluta y relativa de herpes bucal y otras patologías en el grupo poblacional seleccionado, y luego se construyeron las distintas distribuciones de frecuencia de acuerdo a las variables edad, sexo, nivel de instrucción y concomitancia con otras lesiones bucales. Para la distribución por edad, se empleó una escala compuesta por 9 series de 5 años cada una, a la que luego se le calculó la mediana. Se prefirió el cálculo de esta en lugar de la media debido a que proporciona el valor central en el área de la muestra en el que la variable se repite con mayor frecuencia, y no en toda la muestra, como ocurre con la media. Pero ese valor por sí sólo no es de gran utilidad para el estudio, por lo que también se calculó la desviación estándar para conocer el rango en el que la variable se concentró, mostrando la relación de la edad con la ocurrencia de esta patología, lo que podría, adicionalmente, correlacionarse con los resultados de estudios similares.

Finalmente, los datos se representaron en tablas y gráficos a fin de facilitar su interpretación.

Resultados

De los 790 pacientes atendidos desde enero de 1999 hasta diciembre de 2004, a 27 se les diagnosticó herpes bucal, tal como lo indica la tabla 1, lo que representa un 3,4% del universo (gráfico 1). El 92,6% de todos los casos se presentó en hombres, mientras que sólo el 7,4% lo hizo en mujeres (tabla 2). La mediana en el conjunto de grupos etáreos para los primeros fue de 35,2 con una desviación estándar de 7 años, y para las mujeres fue de 35,5 con una desviación estándar de 7,5 años. En cuanto al nivel de instrucción de estas personas, un 55,5% aproximadamente posee formación secundaria (gráfico 2). El gráfico 3 muestra la distribución de frecuencia por sexo de patologías bucales adicionales, siendo las manchas melánicas, la leucoplasia vellosa y el sarcoma de Kaposi las que más se presentaron, lo que indica que el 37% de las lesiones herpéticas cursó de forma concomitante con alguna o varias de estas entidades clínicas. Finalmente, se comparó la frecuencia de herpes genital con la de herpes bucal, tanto en hombres como en mujeres (gráficos 4 y 5), con lo que se encontró que dentro del universo estudiado, la prevalencia de herpes genital también es mayor en hombres que en mujeres.

Tabla 1
Prevalencia de Herpes Bucal en el CAPEI Durante el Período 1999 - 2004

Pacientes	fx	Fr
Pacientes con herpes bucal	27	0,034
Pacientes con otras patologías	763	0,966
Total	790	1

Tabla 2
Distribución de Frecuencia de Herpes Bucal en el CAPEI de acuerdo al Sexo y Edad Durante el Período 1999 - 2004

Sexo	Edad	21 a 25 años	26 a 30 años	31 a 35 años	36 a 40 años	41 a 45 años	46 a 50 años	51 a 55 años	56 a 60 años	61 a 65 años	Total
		Hombres con herpes bucal	1	4	8	8	2	1	0	1	
Mujeres con herpes bucal	0	1	0	0	1	0	0	0	0	2	
Total	1	5	8	8	3	1	0	1	0	27	

Gráfico 1
Prevalencia de Herpes Bucal en el CAPEI Durante el período 1999 - 2004

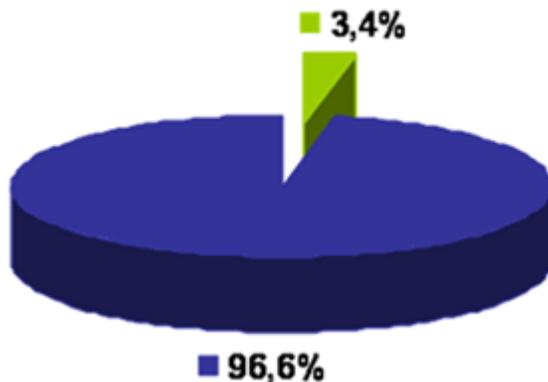


Gráfico 2
Distribución de Frecuencia de Acuerdo al Nivel de Instrucción de Pacientes con Herpes Bucal Atendidos en el CAPEI Durante el período 1999 - 2004

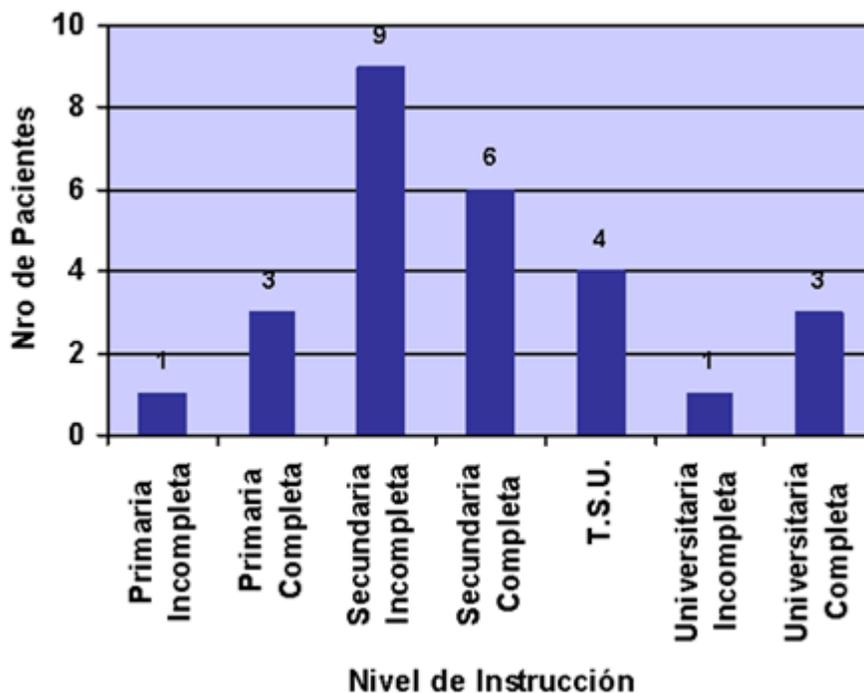


Gráfico 3
Distribución de Frecuencia por Sexo y Patología Oral de Pacientes con Herpes Bucal Atendidos en el CAPEI Durante el período 1999 - 2004

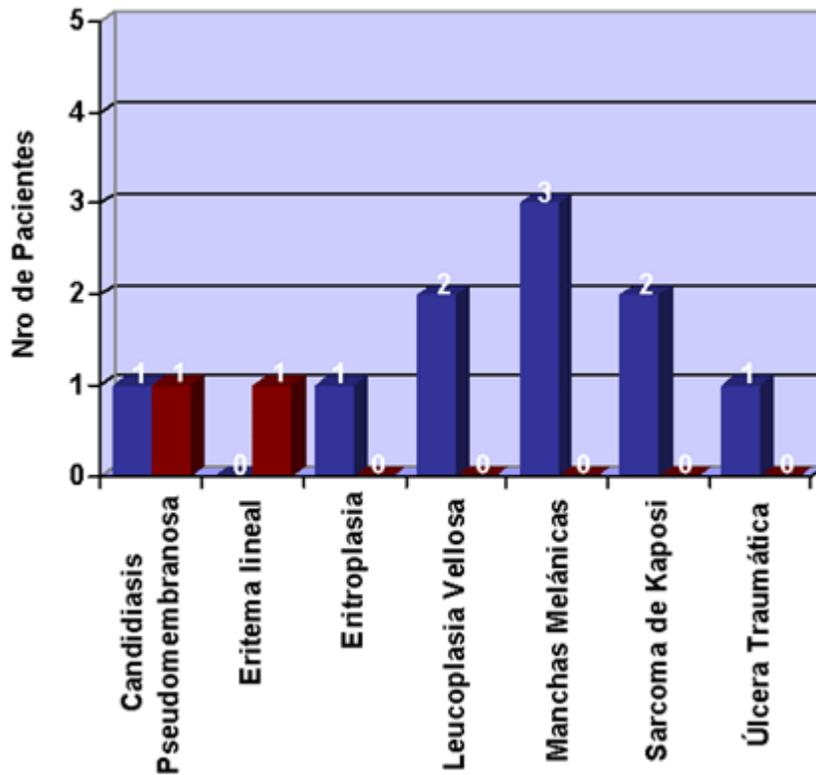


Gráfico 4
 Comparación de las Distribuciones de Frecuencia en Hombres con Herpes Bucal y Herpes Genital Atendidos en el CAPEI Durante el período 1999 - 2004

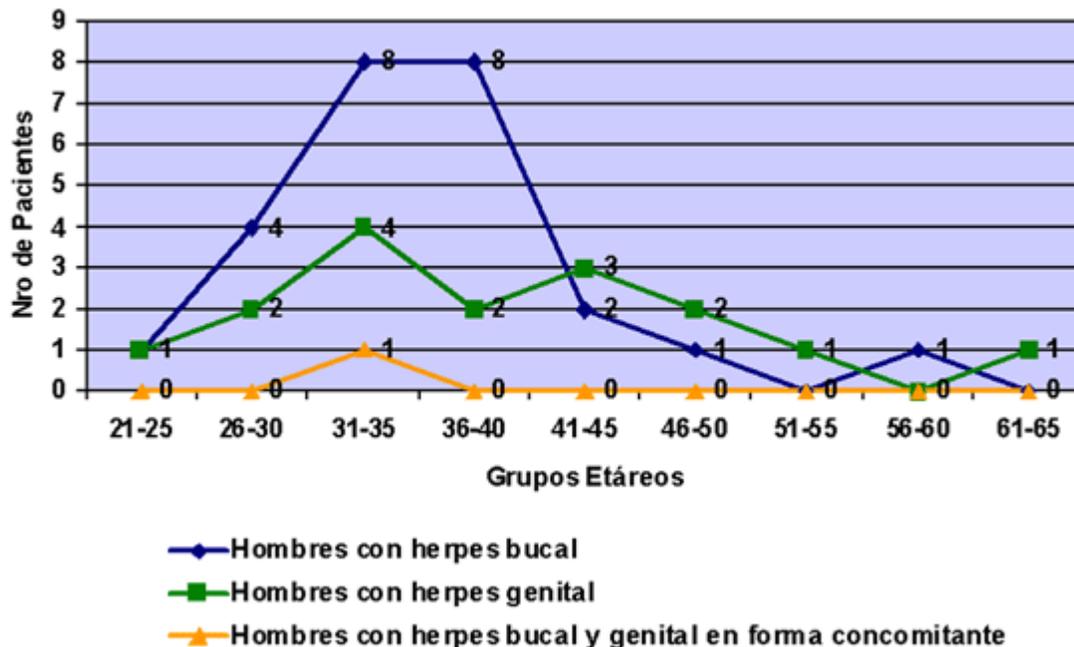
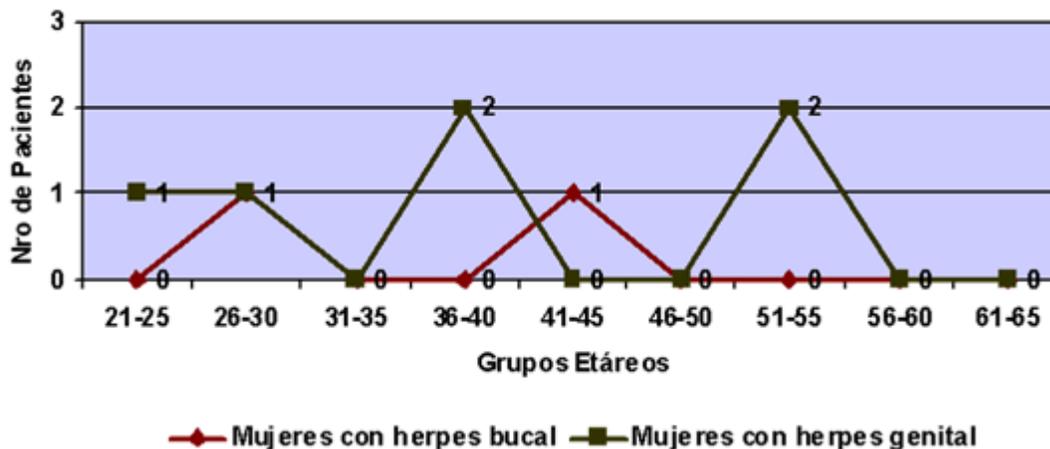


Gráfico 4
 Comparación de las Distribuciones de Frecuencia de Mujeres con Herpes Bucal y Herpes Genital Atendidos en el CAPEI Durante el período 1999 - 2004



Discusión

La prevalencia de herpes bucal en personas que viven con VIH determinada en este estudio, es similar a la encontrada en otras investigaciones, como en la de Casariego, Fonio y Micinquevich(30), donde el porcentaje de lesiones estomatológicas ocasionadas por el virus herpes simple en dos períodos (1988 a 1996 y 1997 a 2004), fue de un 1% (30 casos) en un total de

FUENTE: www.actaodontologica.com/ediciones/2008/1/prevalencia_herpes_bucal_vih_positivos.asp

Fundación Acta Odontológica Venezolana

RIF: J-30675328-1 - ISSN: 0001-6365 - Caracas - Venezuela

2.873 casos en el primer período a un 8,3% (43 casos) en un total de 520 casos en el segundo período. Sin embargo, el aumento del número de casos en el segundo período no indica necesariamente que el virus herpes simple se comporte como un agente infeccioso ligado al VIH. Otro estudio(31), analizó la relación de diversas lesiones bucales con el estado serológico del VIH, encontrándose que no existía una diferencia significativa en la prevalencia de herpes bucal en el grupo de individuos seropositivos con respecto al grupo de individuos seronegativos, a diferencia de la leucoplasia vellosa y la candidiasis bucal en sus dos formas, pseudomembranosa y eritematosa, que se mostraron fuertemente ligadas al VIH, lo cual también es consistente con los resultados del presente trabajo, en donde la leucoplasia vellosa representa el 7,4% de las patologías adicionales sólo en el grupo de pacientes con herpes bucal, lo que podría llevar a seguir una nueva línea de investigación que permita determinar la prevalencia de la leucoplasia vellosa en el mismo universo empleado para este estudio.

Asimismo, no se evidencia una relación importante entre el nivel de instrucción y la presencia de la enfermedad causada por el VHS, lo cual podría sustentarse en el hecho de que el desarrollo de la tecnología informática y satelital en los últimos años ha permitido que cada vez más personas tengan acceso a mayor cantidad de información, incluyendo la relacionada con las ciencias de la salud, con lo que muchos hábitos y medidas preventivas se han difundido de manera efectiva. Indudablemente, otros factores que se escapan al alcance de esta investigación pudieran estar jugando un papel importante en este aspecto.

Conclusiones

1. La prevalencia de herpes bucal en la población estudiada no posee gran significancia si se compara con la ocurrencia de otras patologías en el mismo grupo, lo que pudiera indicar que el virus del herpes simple no se comporta como un agente infeccioso fuertemente ligado al VIH.
2. Esta investigación muestra que esta patología pareciera tener mayor predilección por el sexo masculino y, adicionalmente, es más frecuente entre los 25 y 45 años de edad en ambos géneros.
3. De acuerdo a los resultados encontrados, el herpes simple no parece estar relacionado con la aparición de otra patología bucal en particular, lo que se desprende de la variedad de lesiones presentes en estos individuos sin un patrón específico.
4. El herpes genital no presenta una prevalencia mayor que el herpes bucal en el universo de estudio, a pesar de considerarse una ITS y del hecho de que la mayoría de los pacientes adquirieron el VIH por la vía sexual.

Referencias Bibliográficas

1. Fantini, C. A., Pagani, F., Zanetto, U., Dates, A.: Sarcoma de Kaposi asociado a linfocitopenia CD4+ idiopática: presentación de un caso. *Alergol Inmunol Clin.* (2002); 17: 31-34.
2. Miller, R. F., Howard, M. R., Frith, P., Perrons, C. J., Pecorella, I., Lucas, S. B.: Herpesvirus infection of eye and brain in HIV infected patients. *Sex Transm Inf.* (2000); 76: 282-286.
3. Bowman, B. R., Baker, M. L., Rixon, F. J., Chiu, W., Quijcho, F. A.: Structure of the herpesvirus major capsid protein. *The EMBO Journal.* (2003); 22 (4): 757-765.
4. Martínez, M. J., Navarrete, N., Santander, E., Garmendia, M. L., Gubelin, W.: Seroprevalencia de la infección por virus herpes simplex tipo 2 en pacientes atendidos en centros de referencia de ETS de Santiago. *Rev Méd Chile.* (2005); 133: 302-306.
5. Gelman, R., Khankin, E., Ben-Itzhak, A., Finkelshtein R., Nakhoul, F.: Herpes simplex viral infection presenting as fever of unknown origin and esophagitis in a renal transplant patient. *IMAJ.* (2002); 4: 970-971.
6. Martínez, E., de Diego, A., Paradis, A., Perpiñá, M., Hernández, M.: Herpes simplex pneumonia in a young immunocompetent man. *Eur Respir J.* (1994); 7: 1185-1188.
7. Itzhaki, R. F., Dobson, C. B., Wozniak, M. A.: Herpes simplex virus type 1 and Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* (2004); 55: 299-301.
8. Mori, I., Kimura, Y., Naiki, H., Matsubara, R., Takeuchi, T., Yokochi, T., Nishiyama, Y.: Reactivation of HSV-1 in the brain of patients with familial Alzheimer's disease. *J Med Virol.*

- (2004); 73: 605-611.
9. Gileva, O. S., Sazhina, M. V., Gileva, E. S., Efimov, A. V., Scully, C.: Espectro de las manifestaciones orales de VIH/SIDA en la región de Perm (Rusia) e identificación de lesiones orales linguales ulceronecrotizantes inducidas. *Med Oral*. (2004); 9: 212-215.
 10. Rioboo Crespo, M. R., Planells del Pozo, P., Rioboo García, R.: Epidemiology of the most common oral mucosal diseases in children. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. (2005); 10: 376-387.
 11. Sapp, J. P., Eversole, L. R., Wsocki, G. P.: *Patología oral y maxilofacial contemporánea*. 2da ed., Madrid, Elsevier. 2004.
 12. Marx, J., Hockberger, R., Walls, R.: *Rosen: medicina de urgencias*. 5ta ed., Madrid, Elsevier. 2002.
 13. Puy, D., Chimenos, E., Dorado, C.: Infección bucal por el virus del herpes simple: mecanismos patogénicos conocidos. *Med Clin*. (1998); 111 (3): 112-116.
 14. Regezi, J. A., Sciubba, J. J.: *Patología bucal: correlaciones clinicopatológicas*. 3ra ed., México, D. F., McGraw-Hill Interamericana. 2000.
 15. Ferrándiz, C.: *Dermatología clínica*. 2da ed., Madrid, Elsevier. 2001.
 16. Lynch, M. A., Brightman, V. J., Greenberg, M. S., Orizaga, J.: *Medicina bucal de Burket*. 9na ed., México, D. F., McGraw-Hill Interamericana. 1996.
 17. Sepúlveda, E., Brethauer, U., Rojas, J., Fernández, E., Le Fort, P.: Úlceras orales en niños sometidos a quimioterapia: características clínicas y su relación con presencia de Virus Herpes Simple tipo 1 y Candida Albicans. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. (2005); 10: E1-E8.
 18. González-Merlo, J., Lailla, J. M., Fabre, E., González, E.: *Obstetricia*. 5ta ed., Barcelona, Elsevier-Masson. 2006.
 19. Mandell, G., Bennett, J., Dolin, R.: *Enfermedades infecciosas: principios y práctica (volumen 2)*. 6ta ed., Madrid, Elsevier. 2005.
 20. Taesch, H. W., Avery, M. E.: *Compendio de neonatología de Avery*. 7ma ed., Madrid, Elsevier. 2001.
 21. Salamano, R., Ormaechea, R., Perna, A., Lorenzo, J., Dansilio, S., Ketzoian, C., Spagnuolo, E.: Encefalitis herpética, a propósito de un caso clínico (importancia del diagnóstico y tratamiento precoz). *Rev Med Uruguay*. (1999); 15 (1): 66-70.
 22. Fica, A., Pérez, C., Reyes, P., Gallardo, S., Calvo, X., Salinas, A.: Herpetic encephalitis: case series of 15 patients confirmed by polymerase chain reaction. *Rev Chil Infect*. (2005); 22 (1): 38-46.
 23. Bradley, W., Daroff, R., Fenichel, G., Jankovic, J.: *Neurología clínica: diagnóstico y tratamiento (volumen 1)*. 4ta ed., Madrid, Elsevier. 2004.
 24. García-Rodríguez, J. A., Picazo, J. J.: *Microbiología Médica (volumen 2)*. Madrid, Elsevier. 1997.
 25. Laskaris, G.: *Color atlas of oral diseases*. 3rd ed., New York, Thieme. 2003.
 26. Morales, M., Ventura, J.: Estomatitis aftosa recidivante. *Medicina General*. (2000); 25: 549-551.
 27. Nath, S., Revankar, S.: *Microbiología basada en la resolución de problemas*. Madrid, Elsevier.

2007.

28. Winn, W., Allen, S., Janda, W., Koneman, E., Schreckenberger, P., Procop, G., Woods, G.: Koneman's color atlas and textbook of diagnostic microbiology. 6th ed., Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins. 2006.
29. Tyring, S. K., Baker, D., Snowden, W.: Valacyclovir for herpes simplex virus infection: long-term safety and sustained efficacy after 20 years' experience with acyclovir. *JID.* (2002); 186 (Suppl 1): 40-46.
30. Casariego, Z., Fonio, S., Micinquevich, S.: Lesiones estomatológicas en pacientesVIH-1 reactivos: comparación de proporción en dos poblaciones independientes. *Av. Odontoestomatol.* (2006); 22 (4): 217-222.
31. Ramírez-Amador, V., Esquivel-Pedraza, L., Irigoyen-Camacho, E., Anaya-Saavedra, G., González-Ramírez, I.: Association of oral lesions with HIV serological status. *Salud Publica Mex.* (2002); 44: 87-91.