

HERPES GENITAL Y EMBARAZO

GENITAL HERPES AND PREGNANCY

Miguel Tilli¹

RESUMO

La infección genital por el virus herpes simple (VHS) durante el embarazo si bien es poco frecuente, puede en algunos casos ser riesgosa para el neonato. La transmisión materno-fetal puede ocurrir tanto por una primoinfección, cercana al parto o también por la reactivación de una infección latente materna. Esta revisión enfoca aspectos relacionados a la epidemiología, clínica, diagnóstico y tratamiento de la infección por VHS en la mujer embarazada. El otro objetivo es brindar pautas para la prevención la transmisión perinatal del virus.

Palabras claves: virus herpes simple, herpes genital, embarazo

ABSTRACT

The genital infection due to herpes simplex virus (HSV) during pregnancy is uncommon, but in some cases may be dangerous to the newborn. The maternal-fetal transmission may occur during the primary infection at the onset of labor or due to reactivated latent maternal infection. The present revision focus on epidemiological, clinic, diagnosis and therapeutics aspects of HSV infection in pregnant women. Another aim is to offer prevention measures in order to reduce the risk of the perinatal transmission of the virus.

Keywords: herpes simplex virus, genital herpes, pregnancy

RESUMO

A infecção genital pelo vírus do herpes simples (VHS) durante a gravidez é pouco frequente, pode em alguns casos ser de risco para o neonato. A transmissão materno-fetal pode ocorrer tanto por uma primo-infecção, próxima ao parto ou também pela reativação de uma infecção latente materna. Esta revisão enfoca aspectos relacionados à epidemiologia, clínica, diagnóstico e tratamento da infecção por VHS na mulher grávida. O outro objetivo é oferecer medidas para a prevenção da transmissão perinatal do vírus.

Palavras-chave: herpes simplex virus, herpes genital, gravidez

ISSN: 0103-0465

DST – J bras Doenças Sex Transm 16(2):48-52, 2004

INTRODUCCIÓN

El virus herpes simple (VHS) es un virus ADN y cuyo único huésped conocido es el hombre. Se clasifica según sus proteínas de envoltura en tipo 1 (VHS-1) y tipo 2 (VHS-2), con diferente epidemiología y manifestaciones clínicas. El Herpes labial y herpes genital son las manifestaciones más comunes de la infección por VHS.¹

La infección neonatal por VHS es la mayor complicación del Herpes genital. La transmisión materno fetal puede ocurrir **tanto por una primoinfección cercana al parto o también por la reactivación de una infección latente materna.**^{2,3}

La infección genital por VHS durante el embarazo representa un riesgo significativo tanto para el feto como para el neonato. En los adultos esta infección ocasiona lesiones tipo vesículas o ulceraciones que afectan la piel o mucosas. Debido al desarrollo incompleto del sistema inmune en el neonato, la infección por VHS puede ser más diseminada, afectar al sistema nervioso o puede ser fatal.

Históricamente, se pensaba que el VHS-1 era responsable sólo de infecciones de la boca y piel por encima de la cintura, mientras que el VHS-2 afectaba la zona genital y piel de la cintura hacia abajo. Aproximadamente el 90% de las infecciones siguen este patrón, pero ambos tipos de virus pueden afectar ambas zonas

En relación al la infección por VHS en la mujer embarazada debemos plantearnos varios interrogantes:

¿Cuál es la seroprevalencia de esta infección en la mujer embarazada ?

¿En que momento del embarazo se produce la transmisión del virus ?

¿Que subtipos virales están asociados a la infección neonatal?

¿Qué impacto tiene la infección (primer episodio o recurrencia) en la mujer gestante en distintas etapas del embarazo?

¿Cómo influye en las complicaciones maternas y/o neonatales la presencia de excreción viral asintomática (Shedding)?

¿Que métodos diagnósticos se deben utilizar en la mujer embarazada?

¿Que medidas de prevención son útiles para disminuir la transmisión perinatal?

¹Dr. Miguel Tilli- Docente Adscrito en Ginecología de la Universidad de Buenos Aires (UBA) A cargo del Consultorio de Control de Infecciones en Ginecología (CIG). del Htal. Eva Perón (ex Mariano R. Castex) Buenos Aires-Argentina

¿Qué efecto tiene el tratamiento antiviral sobre la excreción viral y la transmisión perinatal?

¿Cuándo está indicado el tratamiento antiviral durante el embarazo?

¿En casos de debe recurrir a una cesárea como vía de finalización del embarazo?

INCIDENCIA

La incidencia de infección por VHS varía de acuerdo a la edad, duración de la actividad sexual, número de parejas sexuales, nivel socioeconómico, infecciones de transmisión previa y raza.⁴

La seroprevalencia de VHS-2 es muy variable oscilando las cifras de 7% al 33%. Así mismo, en un mismo país puede existir amplias diferencias dependiendo de factores socioeconómicos y culturales. En algunos países del mundo la seroprevalencia de infección por VHS-2 se ha incrementado (EEUU)¹.

Muchos pacientes con infección por herpes genital, evidenciada por serología, no tienen historia previa de manifestaciones clínicas de infección genital por VHS. En un estudio de seroprevalencia en embarazadas Kulhanjian J y col. hallaron la presencia de anticuerpos para VHS-2 en un 32%; de ellas sólo el 35% tenían historia de herpes genital.⁵

La prevalencia de infección neonatal por VHS es variable de país en país. En algunos países es muy poco frecuente con una prevalencia de 1/60.000 recién nacidos vivos (Reino Unido) y en otros lugares es mucho más frecuente: 1/1.800 (Seattle, USA).⁶

La infección perinatal en la mayoría de los casos es adquirida de una madre asintomática.⁷

La mayoría de las infecciones en el neonato son debidas a VHS-2, pero un 15-30% son ocasionadas por el VHS-1⁸

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aproximadamente un 20% de los individuos seropositivos para VHS-2 tienen historia de herpes genital con signos y síntomas característicos de la infección, un 60% presentan formas clínicas no reconocidas y un 20% son totalmente asintomáticos⁹.

En los adultos la presentación clínica del herpes genital puede ser:

- a. **Primer episodio primario:** es la forma clínica en un individuo sin anticuerpos para VHS-1 o VHS-2. En este caso los síntomas locales tienden a ser severos y las lesiones evolucionan en 2 a 3 semanas. Puede asociarse a síntomas generales y adenopatías regionales. En pequeño número de pacientes, especialmente los inmunosuprimidos, pueden desarrollar meningitis por VHS. Es importante destacar que en **las 2/3 partes de los casos la mujer adquiere la infección por VHS-2 en forma totalmente asintomática.**⁵
- b. **Primer episodio no primario:** en éste caso la infección genital por VHS-1 o VHS-2 se presenta en un paciente con anticuerpos circulantes hacia el otro serotipo viral. Debido seguramente a la reactividad cruzada entre los serotipos; la

presentación clínica tiende a asemejarse con un episodio de infección genital recurrente.

- c. **Herpes genital recurrente:** Involucra la reactivación genital de VHS donde el serotipo de virus recuperado de la lesión es el mismo tipo que el de los anticuerpos circulantes. Las manifestaciones de este tipo de infección son leves y de mas corta duración que el primer episodio primario, con una excreción viral que perdura durante 3 a 5 días. La excreción del virus del tracto genital también puede ocurrir sin síntomas o signos de enfermedad clínica (excreción o shedding subclínico). El herpes genital en las mujeres embarazadas puede presentarse con un cuadro clínico de infección primaria. Muchas mujeres (60-70%) no tienen el antecedente de infección por VHS-2 pero son seropositivas para el virus.¹⁰

La infección en el neonato generalmente la adquiere intra parto, pero puede ocurrir intraútero (infección congénita:4%) o post natal (contacto con lesiones orales o cutáneas).

Las manifestaciones clínicas de la infección congénita son: microcefalia, hidrocefalia, corioretinitis y lesiones vesiculosas en piel

En cuanto a la Infección adquirida: pueden ser de 3 tipos¹¹

1. Localizada en piel, ojo y boca
2. Encefalitis (sin involucrar piel, ojo o boca) Con una tasa de mortalidad del 15%.
3. Infección diseminada (SNC, hígado, pulmón, adrenales, piel, ojo y boca) La de mayor mortalidad:57%

En las dos últimas presentaciones clínicas puede existir morbilidad a largo plazo caracterizada por ceguera, espasticidad y/o retraso psicomotor¹²

Transmisión

La transmisión del VHS puede ser por el contacto directo con un individuo infectado, por autoinoculación o por transmisión vertical. En cuanto al tema de la mujer embarazada en un estudio sobre 144 parejas heterosexuales en las que uno de los miembros tenía herpes genital recurrente asintomático y el otro era susceptible (sin historia de infección por VHS y con serología negativa) reveló que la posibilidad de adquirir la infección por herpes genital era alta en mujeres que era VHS-1 y VHS-2 negativas (31.8%) en comparación con las que tenían serología positiva para VHS-1 (9.1%). (1) Otro estudio reveló que la posibilidad que tiene una embarazada de adquirir una infección primaria si su pareja es seropositiva es del 10%.⁵

La transmisión del VHS de la madre al feto esta relacionada con la **edad gestacional** y la **presentación de la infección materna**. Brown y col. en una cohorte de 29 mujeres embarazadas que adquirieron herpes genital en el embarazo, observaron que en 15 casos se trataba de un primer episodio primario y 14 no primario. En este estudio ninguno de los neonatos

desarrolló enfermedad diseminada; y en ningún caso de primer episodio no primario se observó desarrollo de morbilidad grave, pero 6 de los 15 niños expuestos a primer episodio primario, desarrollaron morbilidad grave ($P < 0.01$).¹³

En otro estudio de Brown y col. Se investigó mediante cultivo la presencia de VHS en aproximadamente 16.000 embarazadas al momento del parto. Se aisló VHS en 56 mujeres (0.35%) a las que además se realizaron estudios serológicos. Los autores hallaron que 18 de 52 (35%) tenían evidencias de primoinfección subclínica adquirida recientemente y en 34 (65%) tenían enfermedad recurrente asintomática. La infección neonatal ocurrió en 6 de 18 niños (33%) de madres con primer episodio de enfermedad por VHS y en 1 de 34 (3%) recién nacidos de madres con enfermedad recurrente. Los autores también observaron que la presencia de anticuerpos maternos VHS-2, pero no así los del VHS-1, reducen el riesgo de transmisión vertical para infección neonatal por VHS-2.¹⁴

Este estudio permitió establecer que los índices de transmisión vertical al momento del parto es de: 50% para las mujeres con primer episodio primario, 33% para el primer episodio no primario y del 0 al 3% para los casos de enfermedad recurrente.

La infección transplacentaria del feto es rara y se debería a la presencia de viremia materna durante el embarazo. Sólo han sido informado algunos casos asociados a esta vía de transmisión.¹⁵

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de infección por HVS es generalmente clínico en base a las características de las lesiones dolorosas de tipo vesículas y úlceras (exulceraciones) en varios etapas de progresión. Sin embargo un tercio de las mujeres no tienen lesiones de apariencia típica. A pesar que casi el 30% de los primeros episodios son debidos a VHS-1, las recurrencias son mucho menos



Figura 1 - Lesiones de Herpes genital recurrente con candidiasis vulvovaginal concomitante

frecuentes en relación a la infección por VHS-2. Por lo tanto el poder determinar el subtipo viral tiene importancia en relación al pronóstico.

La **citología por tinción (técnica de Tzanck)** también es de utilidad para el diagnóstico de infección por VHS (células gigantes multinucleadas y cuerpos de inclusión intranuclear), aunque su sensibilidad es baja. No permite diferenciar los subtipos virales 1 y 2 ni Varicella Zoster.

El **cultivo viral** de las lesiones abiertas es uno de los mejores métodos para detectar la infección, pero también tiene un alto índice de falsos negativos. La sensibilidad va disminuyendo a medida que se van cicatrizando las lesiones.

Cuando se realiza un cultivo viral para VHS de lesiones que no están ulceradas, deben destechar las vesículas y tomar la muestra del líquido vesicular. Los resultados del cultivo habitualmente están disponibles a las 48-72 hs.

Los **métodos inmunológicos** de detección de antígenos (Inmunofluorescencia directa) no son capaces de distinguir entre el VHS-1 del VHS-2.

Actualmente se disponen de **técnicas biomoleculares** como la reacción de la polimerasa en cadena (PCR) o métodos de hibridización.¹⁶ En estudios que comparan el cultivo viral con PCR para el diagnóstico de infección por VHS, se pone en evidencia la mayor sensibilidad de las técnicas de amplificación del ADN viral.^{17,18}

Las lesiones de primer episodio primario o no primario, expresan más el VHS que las lesiones recurrentes (80% vs. 40%).¹

Los **estudios serológicos**, hasta no hace mucho tiempo, no permitían distinguir si la infección era debida a VHS-1 o por VHS-2. Actualmente se dispone de un método que permite diferenciar ambos tipos: técnica de la glicoproteína G1 para la detección de VHS-1 o G2 para VHS-2. La sensibilidad de estas pruebas para la detección de VHS-2 varía del 80 al 98%, y pueden haber resultados falsos negativos, especialmente en etapas tempranas de la enfermedad. La especificidad es mayor al 96%.¹⁹

Ya que la posibilidad de que ocurra un falso negativo con el cultivo es común, especialmente en paciente con enfermedad

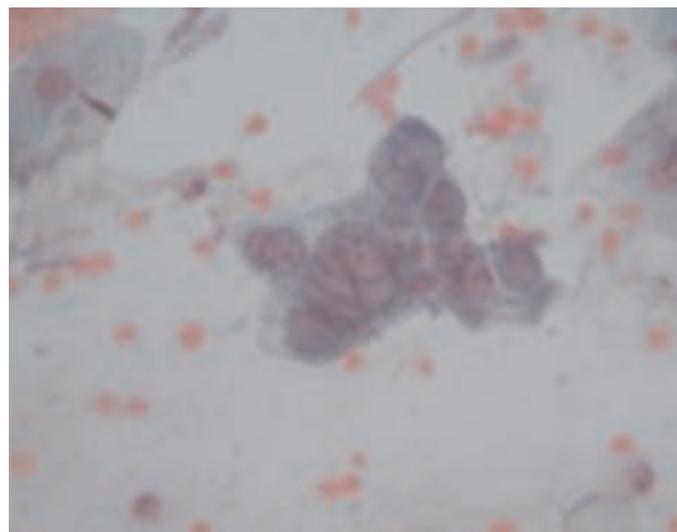


Figura 2 - VHS- Células multinucleadas en citología

recurrente, la serología es muy útil para confirmar la infección. Otra indicaciones de este método son las **formas clínicas no reconocidas** de infección, es decir el paciente infectado con clínica no específica o característica de herpes genital (ej. flujo recurrente, eritema vulvar, disuria, etc). Por último sería de vital trascendencia conocer el estado serológico de la embarazada, sobre todo si no tuvo manifestaciones clínicas de infección por VHS, y su pareja padeció o padece la enfermedad.

Lamentablemente en nuestro país la confirmación diagnóstica de la infección por VHS por todos estos métodos no esta todavía a nuestro alcance, por lo que en la práctica, nos basamos fundamentalmente del examen clínico.

MANEJO EN LA MUJER EMBARAZADA

El manejo del herpes genital incluye medidas de higiene, analgesia, tratamiento de infecciones secundarias y tratamiento antiviral específico para el control local de la infección. En el caso de la mujer embarazada en particular se deberá considerar que el manejo debe incluir no sólo el alivio del cuadro clínico sino tratar de evitar la transmisión perinatal del virus, por lo que deberemos tener en cuenta los siguientes aspectos:

a-Medidas para la prevención de la transmisión perinatal:

La prevención del herpes neonatal depende de: prevenir la adquisición del VHS en la embarazada de término y evitar la exposición del feto a lesiones herpéticas durante el parto

- Se le debe aconsejar a las mujeres sin Herpes genital reconocido que eviten las relaciones sexuales durante el tercer trimestre con parejas con sospecha o evidencias de infección genital por VHS
- A las madres sin herpes y sin historia de herpes orolabial se les debe aconsejar de evitar el cunnilingus durante el tercer trimestre con parejas con sospecha o evidencias de infección orolabial
- Algunos especialistas sugieren realizar la serología tipo específica para identificar las madres con riesgo de infección y dar pautar de prevención sobre todo si la pareja sexual tiene infección por VHS²⁰

b- El **tratamiento antiviral**, oportuno en algunos casos, a fin de evitar la transmisión vertical del VHS. Este tratamiento tiene por finalidad reducir la excreción viral del virus y promover la cicatrización de las lesiones. La ausencia de episodios sintomáticos con excreción viral durante el embarazo, no elimina el riesgo de excreción viral asintomática al momento del parto con la consiguiente posibilidad de transmisión vertical al neonato.²¹

En un registro de mas de 1000 mujeres que fueron expuestas al aciclovir durante el embarazo, sugiere que este antiviral es probablemente seguro para su uso en este período.^{22,23}

A pesar que la FDA (Food and Drug Administration) aún no ha aprobado el uso de las drogas antivirales para el tratamiento del herpes genital en la mujer embarazada, numerosos estudios han demostrado la seguridad del aciclovir durante la gestación.²⁴

Tanto el Valaciclovir como el Famciclovir han sido clasificadas como drogas de Clase B para la FDA.²⁵

En un estudio reciente Wald y col. hallaron que el índice de excreción viral de VHS en el tracto genital era similar entre individuos seropositivos sin historia de herpes genital que en aquellos con historia de infección genital por VHS (3% vs. 2.7%, respectivamente)¹⁸. Hasta la fecha los estudios en mujeres embarazadas tuvieron por objetivo demostrar la utilidad del tratamiento supresivo a fin de evitar la transmisión perinatal, pero no investigaron las modificaciones en la excreción viral del virus al momento del parto con estas terapias.

El tratamiento con aciclovir en la embarazada de término con infección recurrente puede disminuir la frecuencia de cesárea al disminuir le frecuencia de episodios a término.^{26,27}

El tratamiento supresivo durante el embarazo debiera considerarse con el objeto de reducir el riesgo de excreción viral subclínica y los episodios de recurrencia en el momento del parto.²⁰

Una investigación muy reciente, estudió 162 pacientes con VHS recurrente mediante cultivo y PCR para VHS realizados diariamente a partir de las 36 semanas. En forma randomizada se las trató con placebo vs. aciclovir 400 mg./8hs. hasta el parto.²⁸ Los autores observaron los siguientes hallazgos:

- Lesiones al momento del parto: 11/78 (14%) grupo placebo y 4/84 (4%) grupo con aciclovir p:0.08
- Cultivo o PCR + cercano al parto: 7% y 34% (grupo placebo) y 0 y 2% (aciclovir) p:0.03 y < 0.01, respectivamente
- Cesarea: 10% (placebo) y 4% (aciclovir) p=0.15
- Los resultados neonatales fueron similares en ambos grupos

Se concluye que el tratamiento supresivo con aciclovir puede disminuir en forma significativa, pero no eliminar, las lesiones y la excreción viral asintomática al momento del parto.

Esquemas recomendados para el tratamiento de la infección por HSV 20

a- Primer episodio

Aciclovir 400 mg oral c/8hs. 7 a 10 días,

○

Famciclovir 500 mg oral c/12 hs. 7 a 10 días

○

Valaciclovir 1.0 g oral c/12 hs. 7 a 10 días

b- Recurrencias

Aciclovir 400 mg oral c/8hs. 5 días,

○

Famciclovir 500 mg oral c/12 hs. 5 días

○

Valaciclovir 1.0 g oral c/12 hs. 5 días

c- **Vía de finalización del embarazo:** La cesárea esta indicada en mujeres con lesiones de herpes genital o síntomas locales de pródomos de la enfermedad (dolor vulvar, quemazón, etc.),

independientemente de si las membranas están rotas o indemnes. La mayoría de los casos se trata de una infección recurrente.

Aunque la incidencia de transmisión vertical es baja en madres con enfermedad recurrente, se cree que la cesárea aún es de utilidad debido a potencial gravedad del cuadro neonatal.²⁴ La cesárea sin embargo debe reservarse sólo cuando las lesiones están presentes a nivel vulvar, vaginal o cervical y no cuando se trata de sitio alejados (muslo o nalga). En este último caso las lesiones deben cubrirse bien antes del parto.

La cesárea sola no elimina por completo el riesgo de transmisión de VHS. La ruptura prematura de membranas de más de 4 a 6 hs. incrementa el riesgo de transmisión perinatal.²⁹

Desafortunadamente los protocolos de manejo del Herpes genital en el embarazo no previenen de todos los casos de herpes neonatal, ya que algunas mujeres asintomáticas con infección por VHS tendrán excreción viral al momento del parto

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- WHITLEY RJ, KIMBERLIN DW, ROIZMAN B. Herpes simplex viruses. *Clin Infect Dis* 1998;26:541-55.
- BROWN ZA, SELKE S, ZEH J, KOPELMAN, MASLOW A, ASHLEY RL, et al. The acquisition of herpes simplex virus during pregnancy. *N Engl J Med*. 337:509-15. 1997.
- WHITLEY R, NAHMIA AJ, VISINTINE AM, FLEMING CL, ALFORD CA JR, NIAID Collaborative Antiviral Study Group. The natural history of genital herpes simplex virus infection of mother and newborn. *Pediatrics* 66:489-94. 1980.
- MERTZ G, BENEDETTI J, ASHLEY R, SELKE S, COREY L. Risk factors for the sexual transmission of genital herpes. *Ann Intern Med*. 116:197-202. 1992
- KULHANJIAN J, SOROUSH V, AU D, BRONZAN R, YASUKAWA L, WEYLMAN L. Identification of women at unsuspected risk of primary infection with herpes simplex virus type 2 during pregnancy. *N Engl J Med*. 326:916-920. 1992.
- BRITISH PAEDIATRICS surveillance unit. sixth annual report, 1991
- SULLIVAN-BOLYAI J, HULL HF, WILSON C, COREY L. Neonatal herpes simplex virus infection in King COUNTY, WASHINGTON. Increasing incidence and epidemiologic correlates. *JAMA*. 250:3059-3062. 1983.
- JACOBS RF. Neonatal herpes simplex virus infections. *Semin Perinatol* 22:64-71. 1998.
- WALD A, ZEH J, SELKE S, et al. Reactivation of genital herpes simplex virus type 2 infection in asymptomatic seropositive persons. *N Engl J Med*. 342:844-50. 2000.
- BROWN ZA. Genital herpes complicating pregnancy. *Dermatol Clin* 16:805-10. 1998.
- KESSON AM. Management of neonatal herpes simplex virus infection. *Paediatr Drugs* 2000;3:81-90.
- WHITLEY R, ARVIN A, PROBER C, COREY L, BURCHETT S, PLOTKIN S. Predictors of morbidity and mortality in neonates with herpes simplex infections. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *N Engl J Med*. 1991;324:450-454.
- BROWN ZA, VONTVER LA, BENEDETTI J, et al. Effects on infants of a first episode of genital herpes during pregnancy. *N Engl J Med*. 317:1246-1251. 1987.
- BROWN ZA, BENEDETTI J, ASHLEY R, et al. Neonatal herpes simplex virus infection in relation to asymptomatic maternal infection at the time of labor. *N Engl J Med*. 324:1247-1252. 1991.
- HUTTO C, ARVIN A, JACOBS R, et al. Intrauterine herpes simplex virus infections. *J Pediatr*. 110:97-101. 1987.
- MOSELY R, COREY L, BENJAMIN D, WINTER C, REMINGTON M. Comparison of viral isolation, direct immunofluorescence, and indirect immunoperoxidase techniques for detection of genital herpes simplex virus infection. *J Clin Microbiol*. 164:913-918. 1991.
- WALD A, COREY L, CONE R, et al. Frequent genital herpes simplex virus 2 shedding in immunocompetent women. *J Clin Invest* 99:1092-7. 1997.
- WALD A, ZEH J, SELKE S, et al. Reactivation of genital herpes simplex virus type 2 infection in asymptomatic seropositive persons. *N Engl J Med*. 342:844-850. 2000.
- ASHLEY RL. Sorting out the new HSV type specific antibody tests. *Sex Transm Infect* 77:232-7. 2001.
- CDC. STD treatment guidelines *MMWR*. 51 (RR-6). 2002
- SCOTT L, SANCHEZ P, JACKSON G, ZERAY F, WENDEL GJ. Acyclovir suppression to prevent cesarean delivery after first-episode genital herpes. *Obstet Gynecol*. 87:69-73. 1996.
- ANDREWS EB, TILSON HH, HURN BA, CORDERO JF. Acyclovir in pregnancy registry: an observational epidemiological approach. *Am J Med* 85:123-8. 1988
- Pregnancy outcomes following systemic prenatal acyclovir exposure: June 1, 1984-June 30, 1993. *MMRW*. 42:806-9. 1993.
- AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. Management of Herpes in Pregnancy. *ACOG Practice Bulletin*. Number 8, October, 1999.
- BAKER DA. Antiviral therapy for genital herpes in nonpregnant and pregnant women. *Int J Fertil*. 43:243-248. 1998.
- SCOTT LL, SANCHEZ PJ, JACKSON GL, ZERAY F, WENDEL GD, JR. Acyclovir suppression to prevent cesarean delivery after first-episode genital herpes. *Obstet Gynecol* 87:69-73. 1996.
- BROCKLEHURST P, KINGHORN G, CARNEY O, et al. A randomised placebo controlled trial of suppressive acyclovir in late pregnancy in women with recurrent genital herpes infection. *Br J Obstet Gynaecol* 105:275-80. 1998
- WATTS DH, BROWN ZA, MONEY D, SELKE S, HUANG ML, SACKS SL AND COREY L A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of acyclovir in late pregnancy for the reduction of herpes simplex virus shedding and cesarean delivery *Am J Obstet Gynecol*. 188:836-43. 2003.
- NAHMIA AJ, JOSEY WE, NAIB ZN, FREEMAN MG, FERNANDEZ RJ, WHEELER JH. Perinatal risk associated with maternal genital herpes simplex infection. *Am J Obstet Gynecol*. 110:825-37. 1971

Correspondencia:

MIGUEL TILLI¹

Alsina (calle 103) n° 1731- San Martín CP: 1650

Buenos Aires Argentina

0054 11 4755 6043

E-mail: mtilli@arnet.com.ar