

Revisión

¿Es necesaria la prevención de la reactivación del virus herpes simple tipo 1 en cirugía estética y en procedimientos dermatológicos?

L. Aguilar, M.J. Giménez y J. Prieto

Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid

INTRODUCCIÓN

Desde un punto de vista general, pocas circunstancias relacionadas con procedimientos dermatológicos justifican una profilaxis antimicrobiana, debido a que la incidencia de infecciones es baja y éstas son insuficientemente graves como para justificar la utilización de antibióticos de forma preventiva (1). Sin embargo, debido a que los procedimientos quirúrgicos alteran la integridad de la piel, se han descrito infecciones que complican escisiones, biopsias, injertos, liposucciones, blefaroplastias e inyecciones de toxina botulínica en pacientes sanos influidos por factores de riesgo endógenos y ambientales (2). Se debe informar a los pacientes sobre estas posibles complicaciones, especialmente cuando son sometidos a procedimientos estéticos (2), ya que la modelación cutánea facial presenta tasas de infección posquirúrgica considerablemente más altas que otros procedimientos quirúrgicos dermatológicos (3). Las técnicas más utilizadas en la modelación cutánea facial son el *peeling* químico o quimioexfoliación o quimiocirugía o *dermopeeling*, la dermoabrasión y las técnicas que se realizan con distintos tipos de láser para tratar cicatrices y marcas cutáneas, lesiones de acné, discromías y tumoraciones de anexos cutáneos, ya que la finalidad de la modelación cutá-

nea facial es mejorar el aspecto cutáneo y reducir riesgos futuros de cáncer de piel (4).

En los últimos años el interés por la modelación cutánea facial ha aumentado de manera espectacular debido al gran avance en el uso de la tecnología láser de CO₂ como técnica alternativa al *peeling* químico y la dermoabrasión (4). El interés por la cirugía y los procedimientos estéticos en nuestro país ha trascendido a los medios de comunicación, ya que desde 1992 el número de intervenciones en España ha crecido un 150%, siendo nuestro país de los primeros del mundo en número de intervenciones junto con Estados Unidos, Brasil, Reino Unido y Francia (5).

La prevalencia de la remodelación cutánea facial va en aumento, adquiriendo importancia la incidencia de las infecciones posteriores, que varían desde alrededor del 2% para las de etiología fúngica (*Candida albicans*), aproximadamente el 5% para las de etiología bacteriana, hasta alrededor del 10%, como se verá más adelante, para las producidas por el virus herpes simple tipo 1 (VHS-1) (3, 4, 6). Esta mayor incidencia de las infecciones virales no es de extrañar ante la alta prevalencia (seroprevalencia) de infección por el VHS-1 en la población sana.

Las consecuencias clínicas de la reactivación de la infección por VHS-1 son fundamentalmente el retraso en la

reepitelización y cicatrización (7), habiéndose descrito también, desde un punto de vista epidemiológico, brotes epidémicos subsiguientes (7). Esta situación se complica por los problemas diagnósticos, ya que las clásicas vesículas de la reactivación endógena del VHS-1 no aparecen en la piel escasamente reepitelizada, y la tinción de Tzanck tiene menor sensibilidad en este tipo de pacientes (8). Por otra parte, los pacientes que desarrollan una infección de cualquier etiología presentan típicamente, del día 3 al 10, vesiculopústulas que rápidamente evolucionan a erosiones en una piel alterada en el proceso de modelación cutánea facial, por lo que el diagnóstico diferencial entre infección bacteriana, fúngica o viral es prácticamente imposible desde un punto de vista clínico (4), que al ser inmediato es el útil para establecer el tratamiento. Por ello hay autores que opinan que todo brote postoperatorio clínicamente sospechoso debe considerarse producido por reactivación del VHS-1 ante la alta prevalencia de esta infección en la población normal.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR VHS-1

La primoinfección por VHS-1 con frecuencia es asintomática (9), pero puede presentarse como gingivostomatitis/faringitis leve en los niños menores de 5 años y ocasionalmente en los adultos. Siguiendo la infección (subclínica o clínica) primaria, el virus accede a las terminaciones nerviosas (en el lugar de inoculación) del nervio sensitivo, y migra retrógradamente por el axón hasta el cuerpo neuronal en el ganglio sensitivo (10), donde puede establecerse de forma latente. Esta latencia se ha demostrado en humanos en los ganglios trigeminales (11-13). Una vez establecida la infección latente en los ganglios sensitivos que inervan el sitio de la infección primaria, ésta puede reactivarse (entre los factores precipitantes más importantes se identifican el trauma local y el estrés emocional), y el virus migra de forma centrífuga a través del axón hasta la puerta por donde entró, dando lugar a replicación viral con o sin síntomas clínicos y posible diseminación al huésped susceptible. Por ello, la recurrencia clínica se produce usualmente en la vecindad de donde ocurrió la infección primaria. Así, las recurrencias en las áreas faciales periorales ocurren en el 20% a 40% de la población (14), con independencia de la existencia de anticuerpos circulantes. Éstos indican la presencia de infección y, en el sujeto sano y con piel íntegra, pueden contribuir a limitar la extensión de la lesión. En las personas infectadas por el VHS-1, la frecuencia de re-

currencias sintomáticas periorales es muy variable, con un rango de 0 a 20 episodios al año (15), sin relación con la presencia de anticuerpos previos. La transmisión de la infección es independiente de que la recurrencia sea sintomática o no, ya que la eliminación del VHS-1 por la saliva es independiente de la presencia de síntomas (16, 17). Por otra parte, un porcentaje elevado de individuos seropositivos (alrededor del 40%) no refieren antecedentes de brotes (4). Por tanto, la serología no es útil para predecir recurrencias clínicas, su frecuencia ni su magnitud, pero sí para establecer la prevalencia de la infección.

Ante estos hechos de epidemiología general citados, cabe esperar altas tasas de infección latente en la población, detectables mediante una serología adecuada. Teóricamente han de utilizarse tests serológicos basados en glucoproteínas específicas de tipo (18), ya que hay una reactividad cruzada entre el VHS-1 y el VHS-2. Sin embargo, en nuestro país, debido a la alta prevalencia del VHS-1 (>45%) y a la mucho más baja del VHS-2 (5%) (19), la utilización de tests no totalmente específicos de tipo podría incrementar artificialmente la prevalencia del VHS-2 (hasta 42 veces) (18), pero no al contrario. Desde el punto de vista seroepidemiológico, los anticuerpos frente al VHS-1 aumentan rápidamente en la infancia, y hacia la pubertad casi toda la población es seropositiva en los grupos socioeconómicos más deprimidos, con una seroprevalencia algo más baja en los niveles socioeconómicos más altos (20, 21). Mientras que la seroconversión ocurre pronto en la vida en los países en desarrollo y las clases socioeconómicas bajas, en los países desarrollados y las clases socioeconómicas altas ocurre a partir de la segunda o tercera década, hasta unas tasas de positividad del 40% a 60% (22).

En nuestro ambiente, la prevalencia descrita por edad es del 46% en el rango de 14 a 17 años (19), del 71,9% en el de 15 a 24 años, del 83,7% en el de 25 a 34 años y del 84% en el de 35 a 45 años (23), probablemente sin variaciones a lo largo del tiempo, ya que la seroprevalencia global hallada en la edad fértil en este estudio era comparable a la obtenida hace 20 años en España (23). En otro estudio, en sujetos de 17 a 41 años, la tasa de infección por VHS-1 fue del 55,3%, y de estos sujetos infectados sólo el 27,4% referían lesiones orales en los últimos 12 meses (24).

Ante la alta frecuencia de infección latente en la población general sana, la frecuencia de procedimientos quirúrgicos dermatológicos y estéticos, y la ausencia de factores serológicos o de otro tipo que puedan predecir la probabilidad de recurrencias, la prevención de ésta puede ser importante no sólo para evitar sus consecuencias sino también para prevenir la transmisión viral a individuos susceptibles.

TASAS DE RECURRENCIA DE LA INFECCIÓN POR VHS-1 TRAS MODELACIÓN CUTÁNEA FACIAL

La cuestión acerca de la tasa de recurrencia del VHS-1 es difícil de dilucidar por la falta de estudios controlados con placebo, prospectivos y ciegos, con lo cual es difícil obtener una respuesta metodológicamente correcta. Probablemente un estudio de estas características no se realice nunca por el hecho de que habría que someter al grupo control a un riesgo valorable. El riesgo puede considerarse el resultado de la ecuación $\text{Riesgo} = \text{Daño} \times \text{Probabilidad de sufrirlo}$. Con independencia de las tasas (probabilidad) de infección (recurrencia) por el VHS-1, el daño puede considerarse significativo teniendo en cuenta el resultado significativamente desfigurante de la infección sintomática tras el procedimiento (4). La reactivación de la infección latente por VHS-1 es una de las más frecuentes, alarmantes y potencialmente desfigurantes complicaciones de la modelación cutánea facial, aumentando el riesgo de infección bacteriana secundaria que produce marcas, además de retrasar o impedir la cicatrización (25). Por ello, existe una corriente de opinión, que puede ser generalizada, de someter a pautas farmacológicas profilácticas a los pacientes en que se lleva a cabo una modelación cutánea facial y a aquéllos sometidos a procedimientos en el área perioral, con independencia de que exista historia previa de infección por el VHS-1 (8, 26-28).

La tasa de infección clínica en pacientes no sometidos a profilaxis dependerá de la tasa de recurrencia clínica de la infección latente por el trauma, de la tasa de primoinfección en estos pacientes y de la tasa de contaminación secundaria del tejido desepitelizado peribucal que se produce por el virus excretado por la saliva o presente en la mucosa oral tras el procedimiento realizado. Mientras el primer caso es la causa de la mayoría de las infecciones en este campo, y el segundo puede ser anecdótico (aunque se han descrito dos casos de infección primaria) (27, 29), el tercero quizá sea significativo debido a que cuando se usan cultivos virales y PCR se detecta el VHS-1 en el 2% a 9% de los sujetos asintomáticos (20, 30). La profilaxis ideal debería prevenir todas las posibilidades, incluso las teóricas, para intentar evitar el 100% de estas infecciones.

El objetivo de toda profilaxis es prevenir la infección clínica por las consecuencias que ésta acarrea. Por ello, el diagnóstico de la complicación infecciosa debe basarse en la inspección clínica. Con ésta, y teniendo en cuenta la ausencia de estudios controlados con placebo, diversos estudios realizados antes de la era de los antivirales, o contro-

les históricos de distintos estudios, pueden aportar una estimación. Las cifras varían desde estudios que con una muestra exigua de 12 pacientes sometidos a dermoabrasión o *peeling* químico cuantifican la tasa de infección en un 50% de los pacientes antes de la era de los antivirales (28), hasta otros que aportan cifras del 9,4% en pacientes sometidos a modelación cutánea con láser (27). En este último estudio, si se excluyen los pacientes sometidos a procedimientos limitados a la nariz y los párpados, la tasa aumentaría al 12,1%, ya que la gran mayoría de estas infecciones son periorales (4).

Desde este punto de vista, parece razonable el uso de una pauta farmacológica profiláctica que disminuya significativamente las tasas de complicación infecciosa por el VHS-1, teóricamente de alrededor del 10%, ante la inexistencia, actual y probablemente futura, de controles con placebo en ensayos clínicos aleatorizados prospectivos con antivirales en este campo.

PROFILAXIS VERSUS TRATAMIENTO PREVENTIVO

Ante la infección posmodelación cutánea facial de cualquier etiología caben tres estrategias: tratamiento de la infección establecida, profilaxis o tratamiento preventivo. El primer caso no admite discusión y el tratamiento de la infección se instaura una vez que aparecen los signos o síntomas de la infección, se haya utilizado profilaxis o no. El segundo caso entra dentro de las normas generales de profilaxis quirúrgica (pauta antibiótica corta) para la prevención de infecciones bacterianas en caso de ser necesario (que no lo es en la cirugía limpia, con una tasa de infección <5%, como ocurre la mayoría de las veces en el campo de la dermatología) (1). El tercer caso, el tratamiento preventivo, es el adecuado para la prevención de la reactivación de la infección latente por VHS-1. Es el adecuado porque la infección está establecida previamente en el sujeto, aunque en estado latente, y la mayoría de las infecciones tras el procedimiento de modelación cutánea facial ocurren por la reactivación que se produce a causa del trauma, y se manifiestan 3 a 10 días después, asentando sobre piel desepitelizada. El tratamiento debe prevenir la reactivación del VHS-1 latente, evitando su migración centrífuga por los axones neuronales desde el ganglio sensitivo y su asentamiento en la piel durante este periodo de reepitelización. La acción de compuestos antivirales artificiales, como los análogos de los nucleósidos, o naturales como el interferón, evita la reactivación y la diseminación de la infección de célula a célula.

ESTUDIOS CON ANTIVIRALES EN PROFILAXIS O TRATAMIENTO PREVENTIVO DE LA REACTIVACIÓN DEL VHS-1 TRAS PROCEDIMIENTOS DERMATOLÓGICOS Y ESTÉTICOS

Como anteriormente hemos citado, y por los motivos asimismo indicados, no existen estudios prospectivos ciegos y controlados con placebo. Sin embargo, sí existen estudios controlados con distintas pautas del mismo compuesto o con distintos compuestos. Los antivirales más utilizados en estos estudios han sido famciclovir (profármaco del penciclovir) y valaciclovir (profármaco del aciclovir).

Con respecto al famciclovir, a dosis de 125 mg, 250 mg y 500 mg, administrado dos veces al día, y comenzando la profilaxis uno a tres días antes de la intervención, diversos estudios (3, 8, 27) han descrito tasas de infección posmodelación cutánea facial con láser del 10,1% (8), 1,1% (27) y 0% (3). En el primero de ellos, el diagnóstico de los casos de infección por VHS-1 estaba realizado únicamente según los hallazgos clínicos, por lo que la frecuencia de infección puede estar elevada al no ser fácil el diagnóstico diferencial de las distintas etiologías (viral, bacteriana, fúngica) en la piel desepitelizada (4). En el segundo caso, la base del diagnóstico era también el examen clínico, mientras que en el tercero la incidencia de la complicación fue del 0% utilizando cultivos virales para detectar la infección.

Con valaciclovir, a dosis de 500 mg administrado dos veces al día durante 10 a 14 días, comenzando uno a tres días antes la intervención, la incidencia de infección por VHS-1 fue del 0% en tres estudios realizados (3, 7, 31), utilizando cultivos virales además de la inspección clínica para detectar dicha complicación.

El valaciclovir a dosis de 500 mg administrado dos veces al día parece ser efectivo en el 100% de los casos (4, 7), mientras que los únicos fracasos de la profilaxis demostrados mediante cultivo del VHS-1 han ocurrido con famciclovir a dosis de 125 mg a 500 mg administrado dos veces al día (8, 27). Para demostrar equivalencia entre los dos antivirales en este campo harían falta estudios prospectivos y doble ciego, con un tamaño de muestra adecuado y que cumplan los criterios metodológicos requeridos.

FÁRMACOS ANTIVIRALES Y PAUTAS PROFILÁCTICAS

Con los datos de que se dispone en la actualidad, y ante la mencionada ausencia de ensayos comparativos, parece que la pauta más adecuada es el tratamiento preventivo

de la reactivación de la infección latente, presente en un alto porcentaje de la población. Como se ha visto anteriormente, existen sujetos asintomáticos en que se detecta el DNA del VHS-1 en la saliva o la mucosa bucal (hecho que se correlaciona con la presencia de viremia) (17), por lo que también hay que proteger de la infección secundaria causada por el VHS-1 la zona desepitelizada por el trauma, no siendo suficiente la anamnesis ni la referencia de episodios previos de recurrencias para discriminar los pacientes candidatos o no a tratamiento preventivo. Además, ante la amplia circulación del virus en la comunidad, hay que proteger al paciente frente a la infección primaria. Por todo ello, tampoco parece adecuada la elección de pacientes candidatos a profilaxis basándose en la serología, que por las altas tasas de positividad y las situaciones que hay que cubrir (reactivación e infección secundaria por saliva, de una parte, e infección primaria de otra), resultaría en una pérdida de tiempo para obtener unos datos serológicos irrelevantes (4). Considerando todos estos hechos parece lógico que la administración de tratamiento preventivo a todos los pacientes que van a someterse a modelación cutánea facial sea una práctica aceptada con independencia de su historia previa y serología basal (4).

El tratamiento preventivo debe evitar la recurrencia durante el tiempo que dure el procedimiento y durante los días siguientes hasta la completa reepitelización. Por ello, la administración de los fármacos antivirales se inicia de tres días a horas antes de la modelación cutánea. No existen estudios que permitan establecer la idoneidad del tiempo de inicio del tratamiento preventivo, pero teniendo en cuenta el T_{max} (aproximadamente 40 a 60 minutos) de los fármacos utilizados y las normas generales de profilaxis, parece lógico pensar que un tiempo corto antes de la intervención sería suficiente. El tratamiento preventivo debería continuarse durante el periodo de reepitelización, que usualmente es de siete a diez días.

El tratamiento perioperativo con antivirales análogos de los nucleósidos ha demostrado prevenir la recurrencia y disminuir la duración y gravedad de la infección (27). El cumplimiento del tratamiento preventivo no es problema en los pacientes sometidos a remodelación cutánea, que están muy motivados para conseguir buenos resultados del procedimiento al que se someten.

Los fármacos más utilizados, famciclovir y valaciclovir (profármacos del penciclovir y el aciclovir, respectivamente), presentan una escasa toxicidad aguda y el riesgo de su utilización se basaría en la selección de resistencias para un virus ampliamente difundido en la comunidad. A pesar de que más de 80 millones de personas han sido tratadas con aciclovir y valaciclovir (32), y del incremento de la utiliza-

ción de antivirales específicos para virus herpes en las dos últimas décadas (33), las tasas de resistencia se mantienen muy bajas (0,2%) e invariables a lo largo de los últimos años (32-35) para ambos fármacos, que tienen un mismo mecanismo de activación, un mecanismo de acción similar y, por ende, deben tener un mecanismo de resistencia también similar (34). La biodisponibilidad tres veces mayor del valaciclovir con respecto al aciclovir, la alta vida media intracelular del penciclovir tras la administración de famciclovir, la baja unión a proteínas y la vida media sérica de tres horas permiten la administración en dos veces al día, aunque en recurrencias del VHS-2 se han utilizado una vez al día. En los estudios realizados en este campo, el intervalo de dosificación habitual ha sido de dos veces al día, generalmente a dosis de 500 mg. Aunque el famciclovir se ha utilizado para esta indicación en algunos países en los estudios referenciados, en otros, como el nuestro, no está autorizado para esta indicación y sólo el valaciclovir tiene, en España, la indicación de prevención de recurrencias del VHS-1.

CONCLUSIONES

Anteriormente se ha citado que el establecimiento de una maniobra profiláctica o terapéutica (tratamiento preventivo) debe basarse en el concepto de "riesgo", además de en el clásico de "coste-beneficio". Con respecto al coste, éste debe situarse en el contexto del proceso completo de modelación cutánea, por lo que no parece que deba considerarse un factor limitante. Con respecto al riesgo (inverso del beneficio), éste es igual al daño multiplicado por la probabilidad de sufrirlo. Hay que explicar al paciente que la infección por VHS-1 tras la modelación influye en el éxito del procedimiento (4), y que la probabilidad de sufrirla no es desdeñable por la amplia circulación del virus en la población general y las altas tasas de individuos con infección latente. Estudios previos (no prospectivos, no controlados y con pequeñas muestras) hallan una tasa de infección por el VHS-1 tras una modelación de alrededor del 10%. Por todo ello, parece que la maniobra profiláctica es adecuada y, quizá, absolutamente necesaria.

Al igual que en otros campos, como la odontología, en la cual también se utiliza el tratamiento preventivo (36), debido a la falta de estudios que cumplan los requerimientos adecuados (37), las indicaciones del tratamiento preventivo con respecto a los aspectos concretos de indicación precisa, fármaco a utilizar, dosis diaria, intervalo de dosificación, momento de inicio de la administración antes del procedimiento, y duración tras la intervención, deben establecerse mediante la elaboración de documentos de consenso por

parte de especialistas experimentados que, teniendo en cuenta la bibliografía disponible, compartan su experiencia y conocimientos.

Correspondencia: Dr. Lorenzo Aguilar, Dpto. Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid. Tfno. y Fax: 91-3941511; Correo electrónico: laguilar@med.ucm.es

BIBLIOGRAFÍA

- Hirschmann, J.V. *Antimicrobial prophylaxis in dermatology*. *Semin Cutan Med Surg* 2000; 19: 2-9.
- Garman, M.E., Orengo, I. *Unusual infectious complications of dermatologic procedures*. *Dermatol Clin* 2003; 21: 321-335.
- Manuskiatti, W., Fitzpatrick, R.E., Goldman, M.P., Krejci-Papa, N. *Prophylactic antibiotics in patients undergoing laser resurfacing of the skin*. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 77-84.
- Gilbert, S. *Improving the outcome of facial resurfacing – Prevention of herpes simplex virus type 1 reactivation*. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47 (Suppl. T1): 29-34.
- <http://www.elmundo.es/salud/index.html>
- Sriprachya-Anunt, S., Fitzpatrick, R.E., Goldman, M.P., Smith, S.R. *Infections complicating pulsed carbon dioxide laser resurfacing for photoaged facial skin*. *Dermatol Surg* 1997; 23: 527-535.
- Gilbert, S., McBurney, E. *Use of valacyclovir for herpes simplex virus-1 (HSV-1) prophylaxis after facial resurfacing: A randomized clinical trial of dosing regimens*. *Dermatol Surg* 2000; 26: 50-54.
- Alster, T.S., Nanni, C.A. *Famciclovir prophylaxis of herpes simplex virus reactivation after laser skin resurfacing*. *Dermatol Surg* 1999; 25: 242-246.
- Ustacelebi, S. *Diagnosis of herpes simplex virus infections*. *J Clin Virol* 2001; 21: 255-259.
- Topp, K.S., Meade, L.B., LaVail, J.H. *Microtubule polarity in the peripheral processes of trigeminal ganglion cells: Relevance for the retrograde transport of herpes simplex virus*. *J Neurosci* 1994; 14: 318-325.
- Bastian, F.O., Rabson, A.S., Yee, C.L., Tralka, T.S. *Herpesvirus hominis: Isolation from human trigeminal ganglion*. *Science* 1972; 178: 306-307.
- Baringer, J.R., Swoveland, P. *Recovery of herpes-simplex virus from human trigeminal ganglions*. *N Engl J Med* 1973; 288: 648-650.
- Warren, K.G., Devlin, M., Gilden, D.H. y cols. *Isolation of Herpes simplex virus from human trigeminal ganglia, including ganglia from one patient with multiple sclerosis*. *Lancet* 1977; ii: 637-639.
- Young, S.K., Rowe, N.H., Buchanan, R.A. *A clinical study for the control of facial mucocutaneous herpes virus infections. I. Characterization of natural history in a professional school population*. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1976; 41: 498-507.
- Sawtell, N.M. *The probability of in vivo reactivation of herpes simplex virus type 1 increases with the number of latently infected neurons in the ganglia*. *J Virol* 1998; 72: 6888-6892.
- da Silva, L.M., Guimaraes, A.L., Victoria, J.M., Gomes, C.C., Gómez, R.S. *Herpes simplex virus type 1 shedding in the oral cavity of seropositive patients*. *Oral Dis* 2005; 11: 13-16.
- Youssef, R., Shaker, O., Sobeih, S., Mashaly, H., Mostafa, W.Z. *Detection of herpes simplex virus DNA in serum and oral secretions during acute recurrent herpes labialis*. *J Dermatol* 2002; 29: 404-410.

18. García-Corbeira, P., Hogrefe, W., Aguilar, L. y cols. *Whole cell lysate enzyme immunoassays vs. recombinant glycoprotein G2-based immunoassays for HSV-2 seroprevalence studies*. J Med Virol 1999; 59: 502-506.
19. Gil, A., González, A., Dal-Re, R., Ortega, P., Domínguez, V. *Prevalence of antibodies against varicella zoster, herpes simplex (types 1 and 2), hepatitis B and hepatitis A viruses among Spanish adolescents*. J Infect 1998; 36: 53-56.
20. Wheeler, C.E., Jr. *The herpes simplex problem*. J Am Acad Dermatol 1988; 18: 163-168.
21. Strauss, S. *Introduction to herpesviridae*. En: Mandell, G.L., Bennett, J.E., Dolin, R. (Eds.). Principles and practice of infectious diseases, 5th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia 2000; 1557-1580.
22. Whitley, R.J., Kimberlin, D.W., Roizman, B. *Herpes simplex viruses*. Clin Infect Dis 1998; 26: 541-553.
23. De Ory, F., Pachón, I., Echevarría, J.M., Ramírez, R. *Seroepidemiological study of herpes simplex virus in the female population in the autonomous region of Madrid, Spain*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999; 18: 678-680.
24. Stock, C., Guillén-Grima, F., De Mendoza, J.H., Marín-Fernández, B., Aguinaga-Ontoso, I., Kramer, A. *Risk factors of herpes simplex type 1 (HSV-1) infection and lifestyle factors associated with HSV-1 manifestations*. Eur J Epidemiol 2001; 17: 885-890.
25. Rapaport, M.J., Kemer, F. *Exacerbation of facial herpes simplex after phenolic face peels*. J Dermatol Surg Oncol 1984; 10: 57-58.
26. Fulton, J.E., Jr. *Complications of laser resurfacing. Methods of prevention and management*. Dermatol Surg 1998; 24: 91-99.
27. Wall, S.H., Ramey, S.J., Wall, F. *Famciclovir as antiviral prophylaxis in laser resurfacing procedures*. Plast Reconstr Surg 1999; 104: 1103-108.
28. Perkins, S.W., Sklarew, E.C. *Prevention of facial herpetic infections after chemical peel and dermabrasion: New treatment strategies in the prophylaxis of patients undergoing procedures of the perioral area*. Plast Reconstr Surg 1996; 98: 427-433.
29. Waldorf, H.A., Kauvar, A.N., Geronemus, R.G. *Skin resurfacing of fine to deep rhytides using a char-free carbon dioxide laser in 47 patients*. Dermatol Surg 1995; 21: 940-946.
30. Tateishi, K., Toh, Y., Minagawa, H., Tashiro, H. *Detection of herpes simplex virus (HSV) in the saliva from 1000 oral surgery outpatients by the polymerase chain reaction (PCR) and virus isolation*. J Oral Pathol Med 1994; 23: 80-84.
31. Beeson, W.H., Rachel, J.D. *Valacyclovir prophylaxis for herpes simplex virus infection or infection recurrence following laser skin resurfacing*. Dermatol Surg 2002; 28: 331-336.
32. 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*. J Infect Dis 2002; 186 (Suppl. 1): S40-6.
33. Bacon, T.H., Boon, R.J., Schultz, M., Hodges-Savola, C. *Surveillance for antiviral-agent-resistant herpes simplex virus in the general population with recurrent herpes labialis*. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 3042-3044.
34. Sarisky, R.T., Bacon, T., Boon, R. y cols. *Penciclovir susceptibilities of herpes simplex virus isolates from patients using penciclovir cream for treatment of recurrent herpes labialis*. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 2848-2853.
35. Danve-Szatanek, C., Aymard, M., Thouvenot, D. y cols. *Surveillance network for herpes simplex virus resistance to antiviral drugs: 3-year follow-up*. J Clin Microbiol 2004; 42: 242-249.
36. Martínez Lacasa, J., Jiménez, J., Ferrás, V.A. y cols. *A double blind, placebo-controlled, randomised, comparative phase III clinical trial of pharmacokinetically enhanced amoxicillin/clavulanate 2000/125, as prophylaxis or as treatment versus placebo for infectious and inflammatory morbidity after third mandibula removal*. 43rd ICAAC, Chicago 2003. American Society for Microbiology, Washington, DC 2003.
37. Prescription des antibiotiques en odontologie et stomatologie. Recommandations et argumentaire. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de la Santé, 2001 (www.afssaps.sante.fr)