

## Seroprevalencia de la infección por virus herpes simplex tipo 2 en pacientes atendidos en centros de referencia de ETS de Santiago

María José Martínez G<sup>1</sup>, Nelson Navarrete N<sup>2</sup>, Ester Santander C<sup>3</sup>, María Luisa Garmendia M<sup>4</sup>, Walter Gubelin H<sup>5</sup>.

### *Seroprevalence of herpes simplex virus type 2 (HSV-2) infection in two clinics for sexually transmitted diseases in Santiago, Chile*

**Background:** Genital herpes, a sexually transmitted disease caused by herpes simplex virus type 2 (HSV-2), is found in 3.8% of all sexually transmitted diseases (STD) in Chile. **Aim:** To determine the seroprevalence of herpes simplex virus type 2 (HSV-2) and to identify an association between HSV-2 and HIV-1, other STD, and to study its demographic characteristics. **Material and methods:** A cross-sectional study at two STD public clinics in Santiago was conducted among 200 consecutive patients. Samples were tested for HSV-2, HIV-1, syphilis and hepatitis B virus surface antigen. **Results:** The seroprevalence for HSV-2 was 43%. Four patients had a history of genital herpes. There was a strong association between HSV-2 infection and HIV-1 positivity (OR=8.7, 95% CI 3.4-22.4,  $p < 0.001$ ) and the condition of being a sexual worker (OR=4.5, 95% CI 1.7-11.9,  $p < 0.01$ ). **Conclusions:** The high association with HIV-1 and sexual workers, emphasizes the need of having HSV-2 specific diagnostic tests, counseling on sign and symptom recognition and taking preventive measures (Rev Méd Chile 2005; 133: 302-6). **(Key Words:** Herpes genitalis; Herpes simplex; Herpes virus 2, human; Sexually transmitted diseases, viral)

Recibido el 13 de octubre, 2004. Aceptado el 6 diciembre, 2004.

Parcialmente financiado por Laboratorios Recalcine S.A. Esta organización no tuvo influencia en el diseño del estudio; en la recolección, análisis o interpretación de los datos; en la preparación, revisión o aprobación del manuscrito.

<sup>1</sup>Programa de Virología ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. <sup>2</sup>Centro ETS, Hospital Barros Luco Trudeau. <sup>3</sup>Centro ETS, Hospital San José. <sup>4</sup>División de Epidemiología, Escuela de Salud Pública, Universidad de Chile. <sup>5</sup>Departamento de Dermatología, Hospital Clínico Universidad de Chile.

*Correspondencia a:* Dra. María José Martínez. Programa de Virología ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Independencia 1027, Santiago de Chile. Fax: 6786124. Teléfono: 6786322. E-mail: mmartine@med.uchile.cl

El herpes genital es una enfermedad de transmisión sexual (ETS) que en Chile, es causada principalmente, por el virus herpes simplex tipo 2 (HSV-2)<sup>1</sup>. Los registros de casos de herpes genital, diagnosticados clínicamente en los servicios centinelas de ETS del sistema público de salud, muestran 3,8% de casos de herpes genital, del total de ETS notificadas<sup>2</sup>.

En los últimos años, se ha utilizado la determinación de anticuerpos tipo específicos para HSV con el fin de determinar la situación epidemiológica de diferentes grupos poblacionales a nivel mundial<sup>3,4</sup>. Los ensayos de ELISA, que tienen como base a la gpG del manto viral son capaces de detectar anticuerpos IgG anti HSV-1 o anti HSV-2, con una alta sensibilidad y especificidad. Su utilización permite identificar pacientes infectados por HSV-2, aunque no manifiestan clínicamente el herpes genital, o bien que presentan síntomas y signos atípicos, que no hacen sospechar de la infección<sup>5</sup>.

Los trabajos realizados en población consultante a clínicas de ETS, muestran diversas proporciones de pacientes infectados con HSV-2, elevándose principalmente en el grupo de pacientes HIV positivo<sup>6</sup>. Existe una creciente preocupación en torno a la necesidad de detener el incremento anual de la infección genital herpética, tanto por su rol como enfermedad infectocontagiosa, por su morbimortalidad, por ser un factor que aumenta las posibilidades de transmisión de otras ETS, como por los costos en salud que de esto derivaría<sup>7</sup>. Si bien existe conciencia de la necesidad de conocer la situación epidemiológica de los distintos países, no se encuentran datos publicados de nuestro país.

El objetivo del presente trabajo fue determinar la prevalencia de infección por HSV-2 e identificar su asociación con HIV-1, otras ETS y características sociodemográficas, en pacientes atendidos en centros de referencia de ETS de Santiago.

#### MATERIAL Y MÉTODO

Se estudiaron 200 pacientes atendidos en forma ambulatoria y consecutiva, en los centros de referencia de ETS de los Hospitales San José y Barros Luco Trudeau, durante 2003.

Luego de la aprobación del comité de ética las muestras de suero analizadas fueron obtenidas con consentimiento informado del paciente por escrito,

a partir de las muestras de sangre que rutinariamente se les toman a estos pacientes para la determinación de HIV-1, VDRL, y antígeno de superficie del virus hepatitis B (HBV Ags), que se realiza en los hospitales. Estas fueron alicuotadas y almacenadas a -20°C hasta su análisis. Se realizó un estudio mediante técnica de ELISA (ETI-HSVK-G2 DiaSorin<sup>®</sup>), que detecta IgG anti HSV-2 en forma específica. Los ensayos se realizaron de acuerdo a las especificaciones del fabricante. Las absorbancias de cada reacción se determinaron en un espectrofotómetro (Anthos 2001<sup>®</sup>) con un filtro de 450 nm.

Las características sociodemográficas, así como los resultados de los ensayos de HIV-1, VDRL y HBV Ags fueron obtenidos de las fichas clínicas.

Se realizaron pruebas de asociación entre las variables categóricas utilizando la estadística de  $\chi^2$  y prueba t de Student en las variables continuas. Se calculó los *Odds Ratios* y sus intervalos de confianza (95% CI) entre las variables predictoras y la presencia o ausencia de HSV-2. Se aplicó un modelo de regresión logística no condicional para determinar aquellas variables asociadas a la presencia de HSV-2. Las variables fueron introducidas en los modelos de acuerdo a su relevancia clínica y a su significancia en términos de asociación en el análisis univariado. Se usaron los programas estadísticos Stata 7.0 y EPINFO 6.0 (*US Centers for Disease Control*).

#### RESULTADOS

*Características socio-demográficas.* El grupo estuvo comprendido por 102 hombres (51%) y 98 mujeres (49%), con un rango de edad de 14 a 70 años y una mediana de 31 años. El 53,6% declaró tener una pareja, 19,2% tuvo entre 2 y 4 parejas y 17,8% tuvo 10 o más parejas sexuales, en los últimos 12 meses. Con relación a la orientación sexual, 75,5% se declaró heterosexual y 24,5% homosexual o bisexual. El antecedente de uso de condón se obtuvo en 100 pacientes y sólo 6 referían usarlo siempre.

El 52% sólo había cursado enseñanza básica y 48% había completado o se encontraba cursando la enseñanza media o superior.

El 47% de las mujeres era dueña de casa y 27,5% estaba embarazada. El 20% era trabajadora sexual. De los 102 hombres, uno era trabajador sexual y sólo en dos pacientes se registró la utilización de drogas intravenosas.

De 58 pacientes en que se consignó una ETS previa: 24 pacientes tenían el antecedente de sífilis, 15 de gonorrea, 10 de condilomas y sólo 4 de herpes genital.

Los principales diagnósticos clínicos de los pacientes incorporados al estudio fueron: sífilis en 46 pacientes, HIV-1 en 39, condiloma acuminado en 33, gonorrea en 5, herpes genital en 4 y uretritis no gonocócica en 3. Veintiún pacientes fueron controlados rutinariamente por ser trabajadores sexuales. Diecinueve correspondían a parejas de pacientes en control, 13 fueron examinados por conductas de riesgo y 11 no tenían una ETS. El resto de los pacientes tenían dos o más patologías.

**Serología.** El 43% (86/200) de los pacientes resultó positivos para HSV-2. Esta proporción se mantuvo en ambos centros de ETS. El 30,5% de los pacientes fue VDRL positivo y 19,5% seropositivo para HIV-1. Sólo se realizó HBV Ags a 93 pacientes, obteniéndose 1 positivo.

El análisis de regresión logística univariada mostró asociación estadísticamente significativa con el HIV-1 (OR 6,9, 95% CI 3,1-15,7,  $p < 0,001$ ), la condición de trabajador sexual (OR 2,7, 95% CI 1,1-

7,0,  $p < 0,05$ ), orientación homosexual y bisexual (OR 6,2, 95% CI 2,7-14,5,  $p < 0,001$ ), tener antecedente de ETS (OR 2,8, 95% CI 1,3-6,1,  $p < 0,01$ ), el género masculino (OR 2,0, 95% CI 1,1-3,5,  $p < 0,05$ ) y mayor edad (OR 1,0, 95% CI 1,0-1,1,  $p < 0,05$ ). Los resultados significativos del análisis de regresión logística multivariada se muestran en la Tabla 1. No se encontró una asociación estadísticamente significativa para HSV-2 (+) y VDRL (+) ( $p=0,64$ ).

De los cuatro pacientes diagnosticados clínicamente como herpes genital, dos de ellos resultaron seronegativos para el HSV-2. Los antecedentes clínicos y los resultados serológicos se muestran en la Tabla 2.

**Tabla 1. Riesgo relativo estimado de HSV-2 mediante regresión logística multivariada (OR), coeficiente de regresión y *p-value* de la desviación, de acuerdo a variables independientes**

Variable	OR	95% CI	<i>p-value</i>
HIV (+)	8,70	3,37-22,42	<0,001
Trabajador sexual	4,50	1,70-11,91	<0,01

**Tabla 2. Características clínicas y resultados serológicos de los pacientes con diagnóstico clínico de herpes genital**

Características	Pacientes			
	1	2	3	4
Edad (años)	21	22	39	27
Género	F	F	M	F
N° parejas*	1	1	1	1
Orientación sexual	Hetero	Hetero	Hetero	Hetero
ETS previas	N	vulvovaginitis	herpes genital	herpes genital
Ocupación	D de casa	D de casa	Guardia	D de casa
Centro ETS	Barros Luco	Barros Luco	San José	San José
HIV	(-)	(-)	(-)	(-)
VDRL	(-)	(-)	(-)	(-)
HBV Ags	(-)	(-)	ND	ND
HSV-2	(+)	(-)	(-)	(+)

ND= no determinado. \*En los últimos 12 meses.

## DISCUSIÓN

La infección por el HSV-2 se encuentra ampliamente distribuida a nivel mundial, siendo especialmente elevada en África y América central, con proporciones intermedias en Europa del norte y Norteamérica, y menos prevalente en el oeste y sur de Europa y Asia<sup>6</sup>. El presente estudio muestra una seroprevalencia similar a la obtenida en la población brasilera de alto riesgo, situación que es intermedia entre las publicaciones mundiales<sup>6</sup>. Si bien los resultados de población brasilera fueron obtenidos en una muestra menor, éstos son similares a los nuestros y podrían denotar una tendencia latinoamericana. Por otra parte, un estudio reciente conducido en Australia, muestra la misma seroprevalencia para HSV-2 que la obtenida por nosotros<sup>8</sup>.

La notable diferencia obtenida entre el diagnóstico clínico de herpes genital (2%) y la proporción de pacientes serológicamente positivos para HSV-2 (43%), es concordante con los datos publicados en un estudio multicéntrico, en el cual se encontró que sólo 20% de los infectados manifiestan la clínica habitual del herpes genital<sup>9</sup>. Por lo tanto, el diagnóstico clínico de esta patología sólo nos muestra una escasa proporción del total de infectados en nuestra población. Los dos casos diagnosticados clínicamente como herpes genital, pero seronegativos para HSV-2 (Tabla 2), podrían tener distintas explicaciones. Ambos podrían corresponder a una serología falsamente negativa, o a un error en el diagnóstico clínico. Pero, por otra parte, se debe considerar que las lesiones genitales pueden ser originadas por el HSV-1 y por lo tanto no lo estaríamos diagnosticando mediante el examen serológico realizado. Así mismo, en pacientes holandeses, se ha evidenciado un incremento de infección por HSV-1 sexual, limitando las posibilidades de la pesquisa serológica para infecciones genitales, dada la elevada seroprevalencia para HSV-1 en la población general<sup>10</sup>. Además, el caso de la paciente 2, podría corresponder a una primoinfección genital por el HSV-2, por lo que no pesquisaríamos los anticuerpos al momento en que se tomó la muestra. Estas situaciones se podrían aclarar mediante un examen de aislamiento viral en cultivo celular o de PCR, de las lesiones genitales agudas.

Distintos estudios han demostrado que la infección genital por HSV-2 aumenta las posibili-

dades de adquirir y de transmitir el HIV-1<sup>6,11</sup>. Nuestros datos muestran una alta asociación con la infección por HIV-1, por lo tanto, la implementación de medidas como: contar con técnicas diagnósticas para HSV-2, disponer de tratamiento antiviral y reforzar el uso de condón como método de prevención de la infección por HSV-2 para los pacientes que son atendidos en estos servicios hospitalarios, estaría directamente relacionado con el control de la infección por HIV-1.

A diferencia de otros estudios, no encontramos asociación con serología positiva para *Treponema pallidum*, a pesar de la elevada seroprevalencia mostrada en esta población<sup>2,12</sup>. Sin embargo, se encontró una mayor proporción de infectados en pacientes con antecedente de otras ETS previas, al igual que en un estudio realizado en cinco clínicas de ETS en Estados Unidos de Norteamérica<sup>13</sup>. Es probable que esto se deba a conductas de riesgo que presentaría esta población, las cuales los exponen en mayor medida a adquirir nuevas ETS. Si bien no se realizó en todos los pacientes la determinación del Ags para el HBV, nosotros esperábamos que no hubiese una relación importante, ya que somos un país con una baja tasa de infección por este virus<sup>14</sup>.

Nuestros datos con respecto a la menor proporción global de mujeres infectadas con el HSV-2, difieren de los encontrados en otros estudios realizados tanto en población general como en pacientes atendidas en clínicas de ETS, situación que debería ser evaluada en estudios más amplios que comprendan población general, dada la importancia que adquiere esta infección en la embarazada<sup>7,13,15</sup>. Sin embargo, destaca la asociación estadística encontrada con el grupo de trabajadores sexuales. Dado que éste es un grupo que mantiene un alto número de contactos sexuales diferentes con individuos de la comunidad, nos parece relevante buscar en ellas la infección por HSV-2, mediante una anamnesis acuciosa que contemple síntomas y signos menos característicos del herpes genital y exámenes serológicos, para tratar los episodios clínicos de reactivación viral y educar acerca del uso correcto y constante del condón. Los registros epidemiológicos nacionales muestran una muy baja proporción de pacientes de estas clínicas públicas de ETS que usan frecuentemente el condón, hecho que incrementa las posibilidades de transmisión de esta ETS a la comunidad<sup>2</sup>.

El presente trabajo entrega conocimiento de nuestra epidemiología y apoya la utilización de un diagnóstico serológico específico en el estudio de los pacientes que son atendidos en los distintos centros de ETS del país, así como alerta sobre la

necesidad de educar sobre signos y síntomas menos característicos del herpes genital y de la utilización constante de métodos preventivos de ETS, especialmente a los grupos de HIV-1 (+) y de trabajadoras sexuales.

#### REFERENCIAS

- MARTÍNEZ MJ, SAAVEDRA T, OJEDA JM, SUÁREZ M. Caracterización antigénica y genómica de virus herpes simplex aislados de dobles infecciones genitales. *Rev Méd Chile* 1996; 124: 153-9.
- Boletín N°4 Enfermedades de Transmisión Sexual. Diciembre 2001. Gobierno de Chile. Ministerio de Salud. Comisión Nacional de SIDA Area ETS. En: <http://www.conasida.cl>
- HOGREFE W, SU X, SONG J, ASHLEY R, KONG L. Detection of herpes simplex virus type 2-specific immunoglobulin G antibodies in African sera by using recombinant gG2, Western blotting, and gG2 inhibition. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 3635-40.
- COREY L. Challenges in genital herpes simplex virus management. *J Infect Dis* 2002; 186 Suppl 1: S29-33.
- WALD A, ASHLEY MORROW R. Serological testing for herpes simplex virus (HSV) -1 and HSV-2 infection. *Clin Infect Dis* 2002; 15S: 173-82.
- SMITH JS, ROBINSON NJ. Age specific prevalence on infection with herpes simplex virus types 2 and 1: a global review. *J Infect Dis* 2002; 186 Suppl 1: S3-28.
- FISMAN DN, LIPSITCH M, HOOK EW 3<sup>RD</sup>, GOLDIE SJ. Projection of the future dimensions and costs of the genital herpes simplex type 2 epidemic in the United States. *Sex Transm Dis* 2002; 29: 608-22.
- SONG B, DWYER DE, MINDEL A. HSV type specific serology in sexual health clinics: use, benefits and who gets tested. *Sex Transm Infect* 2004; 80: 113-7.
- COREY L. The current trend in genital herpes. Progress in prevention. *Sex Transm Dis* 1994; 21: S38-44.
- ROEST RW, VAN DER MEIJDEN WI, VAN DIJK G, GROEN J, MULDER PG, VERJANS GM ET AL. Prevalence and association between herpes simplex virus types 1 and 2-specific antibodies in attendees at a sexually transmitted disease clinic. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 580-8.
- SULIGOI B, DORRUCCI M, VOLPI A, ANDREONI M, ZERBONI R, REZZA G ET AL. Prevalence and determinants of herpes simplex virus type 2 infection in a cohort of HIV positive individuals in Italy. *Sex Trans Dis* 2002; 29: 665-7.
- MSUYA SE, MBIZVO E, HUSSAIN A, SAM NE, JEANSSONS S, STAY-PEDERSEN B. Seroprevalence and correlates of herpes simplex virus type 2 among urban Tanzanian women. *Sex Transm Dis* 2003; 30: 588-92.
- GOTTLIEB SL, DOUGLAS JR JM, SCHMID DS, BOLAN G, IATESTA M, MALOTTE CK ET AL. Seroprevalence and correlates of herpes simplex virus type 2 infection in five sexually transmitted-disease clinics. *J Infect Dis* 2002 Nov 15; 186: 1381-9.
- TANAKA J. Hepatitis B epidemiology in Latin America. *J Infect Dis* 2002; 186: 1381-9.
- VARELA JA, GARCÍA-CORBEIRA P, AGUANELL MV, BOCETA R, BALLESTEROS J, AGUILAR L ET AL. Herpes simplex virus type 2 seroepidemiology in Spain: prevalence and seroconversion rate among sexually transmitted disease clinic attendees. *Sex Transm Dis* 2001; 28: 47-50.

#### Agradecimientos:

Muy en especial a la TM. Mónica Peña C, por su valiosa asistencia técnica.