



Departamento de Medicina
Universidad de Sevilla

**ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DESCRIPTIVO Y ANÁLISIS DE
LA TENDENCIA DEL SEROTIPO DEL VIRUS HERPES
SIMPLEX EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE HERPES
GENITAL ENTRE LOS AÑOS 2002-2017 EN UN CENTRO DE
INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL**

Doctorando:

Clara Fernández-Valdés Martín

Directores:

María José García Hernández
Francisco Miguel Camacho Martínez

Sevilla, 2020

Doña María José García Hernández y Don Francisco M. Camacho Martínez, Doctores en Medicina, profesora titular y catedrático honorífico, respectivamente, de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología, de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla,

CERTIFICAN:

Que la Tesis Doctoral titulada “**Estudio epidemiológico descriptivo y análisis de la tendencia del serotipo del virus herpes simplex en pacientes diagnosticados de herpes genital entre los años 2002-2017 en un Centro de infecciones de transmisión sexual**” ha sido realizada por la Licenciada en Medicina Doña Clara Fernández-Valdés Martín. El trabajo ha sido realizado bajo nuestra dirección y demuestra la capacidad técnica e interpretativa de su autora en condiciones tan aventajadas que le hacen acreedora del título de Doctora, siempre que así lo considere el Tribunal designado para su juicio por la Comisión de Doctorado de la Universidad de Sevilla.

Para que así conste y a los efectos oportunos, expiden la presente certificación en Sevilla, a quince de septiembre de dos mil veinte.



María José García Hernández
Directora



Francisco M. Camacho Martínez
Subdirector



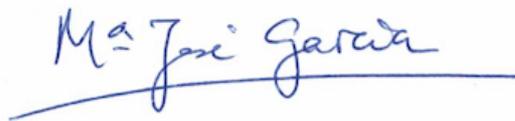
Clara Fernández-Valdés Martín
Doctorando

Doña María José García Hernández y Don Francisco M. Camacho Martínez, Doctores en Medicina, profesora titular y catedrático honorífico, respectivamente, de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología, de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla,

CERTIFICAN:

Que la Tesis Doctoral que se presenta a juicio del Tribunal por la aspirante al grado de Doctor, Dña. Clara Fernández-Valdés Martín bajo el título **“Estudio epidemiológico descriptivo y análisis de la tendencia del serotipo del virus herpes simplex en pacientes diagnosticados de herpes genital entre los años 2002-2017 en un Centro de infecciones de transmisión sexual”** ha sido realizada bajo nuestra dirección y supervisión, encontrando dicho trabajo adecuado para tal fin.

Sevilla, septiembre de 2020



María José García Hernández
Directora



Francisco M. Camacho Martínez
Subdirector

DICTAMEN ÚNICO EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE ANDALUCÍA

D/D^a: Carlos García Pérez como secretario/a del CEI de los hospitales universitarios Virgen Macarena-Virgen del Rocío

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor/investigador (No hay promotor/a asociado/a) para realizar el estudio de investigación titulado:

TÍTULO DEL ESTUDIO: ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO DESCRIPTIVO Y ANALISIS DE LA TENDENCIA DEL SEROTIPO DEL VIRUS HERPES SIMPLEX EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE HERPES GENITAL ENTRE LOS AÑOS 2002-2017 EN UN CENTRO DE INFECCIONES DE TRANSMISION SEXUAL.

Protocolo, Versión: 27/04/2019

HIP, Versión:

CI, Versión:

Y que considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y se ajusta a los principios éticos aplicables a este tipo de estudios.

La capacidad del/de la investigador/a y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Están justificados los riesgos y molestias previsibles para los participantes.

Que los aspectos económicos involucrados en el proyecto, no interfieren con respecto a los postulados éticos.

Y que este Comité considera, que dicho estudio puede ser realizado en los Centros de la Comunidad Autónoma de Andalucía que se relacionan, para lo cual corresponde a la Dirección del Centro correspondiente determinar si la capacidad y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Lo que firmo en Sevilla a 30/09/2019

D/D^a. Carlos García Pérez, como Secretario/a del CEI de los hospitales universitarios Virgen Macarena-Virgen del Rocío



Código Seguro De Verificación:	6bc5d931e93f9b68bd5b19d11266768704dea532	Fecha	30/09/2019	
Normativa	Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica.			
Firmado Por	Carlos García Pérez			
Url De Verificación	https://www.juntadeandalucia.es/salud/portaldeetica/xhtml/ayuda/verificarfirmaDocumento.iface/code/6bc5d931e93f9b68bd5b19d11266768704dea532	Página	1/2	

CERTIFICA

Que este Comité ha ponderado y evaluado en sesión celebrada el 25/09/2019 y recogida en acta 08/2019 la propuesta del/de la Promotor/a (No hay promotor/a asociado/a), para realizar el estudio de investigación titulado:

TÍTULO DEL ESTUDIO: ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO DESCRIPTIVO Y ANALISIS DE LA TENDENCIA DEL SEROTIPO DEL VIRUS HERPES SIMPLEX EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE HERPES GENITAL ENTRE LOS AÑOS 2002-2017 EN UN CENTRO DE INFECCIONES DE TRANSMISION SEXUAL.

Protocolo, Versión: 27/04/2019

HIP, Versión:

CI, Versión:

Que a dicha sesión asistieron los siguientes integrantes del Comité:

Presidente/a

D/D^a. Víctor Sánchez Margalet

Vicepresidente/a

D/D^a. Dolores Jiménez Hernández

Secretario/a

D/D^a. Carlos García Pérez

Vocales

D/D^a. Enrique Calderón Sandubete

D/D^a. José Garnacho Montero

D/D^a. Gabriel Ramírez Soto

D/D^a. Cristina Pichardo Guerrero

D/D^a. Javier Vitorica Fernandez

D/D^a. MARIA EUGENIA ACOSTA MOSQUERA

D/D^a. Luis Lopez Rodriguez

D/D^a. Enrique de Álava Casado

D/D^a. EVA MARIA DELGADO CUESTA

D/D^a. ANGELA CEJUDO LOPEZ

D/D^a. M LORENA LOPEZ CERERO

D/D^a. Amancio Carnero Moya

D/D^a. Regina Sandra Benavente Cantalejo

D/D^a. M José Carbonero Celis

D/D^a. Jose Salas Turrents

D/D^a. LUIS GABRIEL LUQUE ROMERO

D/D^a. ANTONIO PÉREZ PÉREZ

D/D^a. María Pilar Guadix Martín

D/D^a. ESPERANZA GALLEG0 CALVENTE

Que dicho Comité, está constituido y actúa de acuerdo con la normativa vigente y las directrices de la Conferencia Internacional de Buena Práctica Clínica.

Lo que firmo en Sevilla a 30/09/2019



Código Seguro De Verificación:	6bc5d931e93f9b68bd5b19d11266768704dea532	Fecha	30/09/2019	
Normativa	Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica.			
Firmado Por	Carlos García Pérez			
Url De Verificación	https://www.juntadeandalucia.es/salud/portaldeetica/xhtml/ayuda/verificadorFirmaDocumento.iface/code/6bc5d931e93f9b68bd5b19d11266768704dea532	Página	2/2	

DEDICATORIA

A mis hijos, Martín y Clara

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor Francisco Miguel Camacho Martínez, por dirigir mi residencia en el Hospital Universitario Virgen Macarena, durante cuatro años de intenso trabajo y grandes satisfacciones. Por ser un ejemplo de dedicación incansable a la dermatología clínica y científica, y enseñarnos que con dedicación, constancia y trabajo se puede dar una atención de calidad al paciente y conseguir grandes metas en el ámbito profesional.

A la Profesora María José García Hernández, por su accesibilidad y predisposición a dirigir esta tesis doctoral. Por haberme enamorado de la dermatología atendiendo a sus clases en la Facultad de Medicina de Sevilla. Por ser un claro ejemplo de buen hacer clínico y docente. Por haber estado siempre abierta a nuevas ideas y por mostrarse en todo momento cercana y ofrecer siempre su mejor predisposición y apoyo para la consecución de este proyecto.

A la Doctora Isabel Pueyo Rodríguez, por ser un referente nacional en el ámbito de las infecciones de transmisión sexual y por una carrera profesional brillante dedicada a ayudar a los demás.

Mención especial para Adrián Ignacio Montejo, administrativo del Centro de ITS por haberme dedicado tantas horas y por su gran ayuda en la consecución de esta tesis doctoral.

A los tutores, Doctor Miguel Ángel Muniain Ezcurra y Doctor Francisco Javier Monteseirín Mateo por haber accedido amablemente a tutorizar este proyecto de tesis doctoral desde su comienzo.

A José, mi marido y compañero, por su apoyo incondicional en todo este largo proceso, por su ayuda sin la cual, no hubiese sido posible. Por ser sustento y aliento en los momentos difíciles. Por haberle robado tiempo dedicándoselo a este proyecto y por aportar luz cuando más lo he necesitado.

A mis padres, por ser el mejor ejemplo de dedicación, esfuerzo y trabajo que he conocido. Por una vida dedicada a la medicina. Por haber querido siempre inculcarme que la superación debe ser una constante en la vida. Por acogerme después de cada aventura con amor, respeto y comprensión.

A los responsables de vigilancia de las ITS en las Comunidades Autónomas, así como a todos los profesionales que día a día contribuyen de una forma u otra a mejorar la calidad de la atención y el cuidado de los pacientes que padecen ITS.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE CONTENIDOS	9
1. INTRODUCCIÓN	11
1.1 MARCO TEÓRICO	13
1.2 ESTADO ACTUAL DEL TEMA	14
1.3 INTRODUCCIÓN A LA FAMILIA HERPESVIRIDAE	16
1.4 ESTRUCTURA DEL VIRUS HERPES SIMPLEX	19
1.5 CICLO DE REPLICACIÓN VIRAL	20
1.6 TRANSMISIÓN DEL VHS	22
1.7 PATOGENIA DEL VHS	23
1.8 EPIDEMIOLOGÍA	25
1.9 VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA	29
1.10 CUADRO CLÍNICO	32
1.11 CÁNCER DE CÉRVIX Y HERPES GENITAL	39
1.12 EMBARAZO Y HERPES GENITAL	41
1.13 VIH Y HERPES GENITAL	43
1.14 DIAGNÓSTICO	46
1.15 TRATAMIENTO	54
1.16 PREVENCIÓN Y CONTROL	65
1.17 NUEVAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	71
2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	75
2.1 HIPÓTESIS DE TRABAJO	77
2.2 OBJETIVOS	77
3. MATERIAL Y MÉTODO	81
3.1 DISEÑO DE ESTUDIO	83
3.2 SELECCIÓN DE PARTICIPANTES	83
3.3 SUJETOS DE ESTUDIO	83
3.4 ÁMBITO DEL ESTUDIO	83
3.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	85
3.6 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	86
3.7 TAMAÑO MUESTRAL	86
3.8 DEFINICIÓN DE VARIABLES	87
3.9 FUENTES Y RECOGIDA DE INFORMACIÓN	88
3.10 SESGOS Y LIMITACIONES	90
3.11 CONSIDERACIONES ÉTICAS	91
3.12 OBTENCIÓN Y PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS	92
4. RESULTADOS	99
4.1 ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DESCRIPTIVO	101
4.2 ESTUDIO ESTADÍSTICO INFERENCIAL	120
4.3 SERIES TEMPORALES	154
5. DISCUSIÓN	181

6. CONCLUSIONES.....	201
7. BIBLIOGRAFÍA.....	205

ABREVIATURAS

ACV: Aciclovir

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AIN: “*Anal intraepithelial neoplasia*” (neoplasia intraepitelial anal)

AR: Alto riesgo

ARN: Ácido ribonucleico

ASCUS: “*Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance*” (células escamosas atípicas de significancia indeterminada)

AT: “*Array tube*”

BPV: Virus del papiloma bovino

BR: Bajo riesgo

CA: California

CFTR: Regulador transmembrana de la fibrosis quística

CIN: “*Cervical intraepithelial neoplasia*” (Neoplasia intraepitelial cervical)

ECDC: “*Centers for Disease Control and Prevention*” (Centros de control y prevención de enfermedades)

ECP: Efecto citopático

EDO: Enfermedades de declaración obligatoria.

EIA: Enzimoimmunoensayo

Ej.: Ejemplo

ETS: Enfermedad de transmisión sexual

EE.UU.: Estados Unidos

HC2: “*Hybrid Capture 2*”[®]

HF: Hibridación en filtro

HIS: Hibridación in situ

HSIL: *High grade squamous intraepithelial lesion* (lesion carcinomatosa intraepitelial de alto grado)

HSH: Hombres que practican sexo con hombre

HUVM: Hospital universitario Virgen Macarena

HUVR: Hospital universitario Virgen del Rocío

HUVV: Hospital universitario Virgen de Valme

IARC: “*International agency for research on cáncer*” (agencia internacional para la investigación del cáncer)

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%

ICO: Instituto catalán de oncología

IF: Inmunofluorescencia

ITS: Infección de transmisión sexual

Kd: Kilodalton

LSIL: “*Low grade squamous intraepithelial lesión*” (lesión escamosa intraepitelial de bajo grado)

LCR: Líquido cefalorraquídeo

MHC: Complejo mayor de histocompatibilidad

NA: No aplicable

OMS: Organización mundial de la salud

OPS: Organización panamericana de la salud

OR: Odds ratio

ORF: “*Open reading frame*” (marco de lectura abierta)

pb: Pares de bases

PCR: “*Polymerase chain reaction*” (reacción en cadena de la polimerasa)

PEP: Persona que ejerce la prostitución

PIN: “*Penile intraepithelial neoplasia*” (neoplasia intraepitelial del pene)

r.p.m: Revoluciones por minuto

SIM: Sistema de información microbiológica nacional

SLPI: “*Secretory leukocyte protease inhibitor*” (inhibidor de la proteasa leucocitaria secretora)

SNC: Sistema nervioso central

SVE: Sistema de vigilancia epidemiológica

SVEA: Sistema de vigilancia epidemiológica de Andalucía

UDVP: Usuario de droga por vía parenteral

VaIN: “*Vaginal intraepithelial neoplasia*” (neoplasia intraepitelial vaginal)

VHH: Virus herpes humano

VHS: Virus herpes simplex

VHS-1: Virus herpes simplex tipo 1

VHS-2: Virus herpes simplex tipo 2

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

VIN: “*Vulvar intraepithelial neoplasia*” (neoplasia intraepitelial vulvar)

VLP: “*Virus-like particles*” (partículas similares a virus)

VPH: Virus del papiloma humano

VPN: Valor predictivo negativo

VPP: Valor predictivo positivo

VVZ: Virus varicela zoster

RESUMEN

El herpes genital es una infección viral crónica que se caracteriza por una reactivación periódica, con capacidad para producir enfermedad sintomática en el huésped y excreción viral asintomática. Hoy en día constituye la primera causa de ulceración genital y representa un importante problema de salud pública, de considerables repercusiones clínicas, psicológicas y económicas.

Numerosos estudios observacionales han demostrado el papel que tiene el Virus del herpes simplex en las infecciones de transmisión sexual, en la propagación del virus de la inmunodeficiencia humana y en el cáncer de cuello uterino, además de en la calidad de vida de las personas que lo padecen de forma crónica con múltiples reactivaciones a lo largo de su vida.

Se podría considerar una pandemia pues se trata de una infección universal y ampliamente diseminada, que afecta a todos los continentes, todos los estratos socio-económicos y a todas las tendencias sexuales. Presenta un amplio rango de enfermedades relacionadas, con lesiones persistentes (sobre todo en neonatos) y transitorias, afectando a diferentes localizaciones anatómicas y que lejos de estabilizarse aumentan sus índices de enfermedad e infección a nivel global.

El herpes genital es una infección de transmisión sexual caracterizada por presentar múltiples recidivas a lo largo del tiempo, cuya incidencia dinámica está aumentando en las últimas décadas. Existen limitados datos epidemiológicos actualizados en nuestro entorno sobre la infección genital herpética. Según diversos estudios, la infección parece afectar a grupos de menor edad que, junto al curso recidivante de la enfermedad, hace prever un aumento de la demanda asistencial así como de las complicaciones derivadas de la infección en determinados grupos de riesgo.

El presente estudio descriptivo tiene como finalidad realizar un análisis retrospectivo de las características de la población que se afecta por herpes genital, así como estudiar las principales asociaciones entre los factores de riesgo del herpes genital más frecuentes, durante un periodo de quince años. Entre sus objetivos, este estudio pretende estimar la tendencia del serotipo 1 y 2 del VHS, así como realizar una predicción del comportamiento futuro de la infección herpética.

Objetivos. Se ha realizado un estudio epidemiológico descriptivo transversal y retrospectivo del herpes genital en el Centro de ITS de Sevilla con análisis de la tendencia del herpes genital causado por VHS-1 y del VHS-2, y estimación del comportamiento de la infección herpética genital entre 2002 y 2017.

Material y método. Estudio observacional de tipo descriptivo transversal retrospectivo, que incluyó a 1676 pacientes que asistieron al Centro de Infecciones de Transmisión Sexual de Sevilla, entre enero de 2002 y diciembre del 2017 con diagnóstico de herpes genital según criterios clínicos y de laboratorio. Todos los participantes proporcionaron su consentimiento

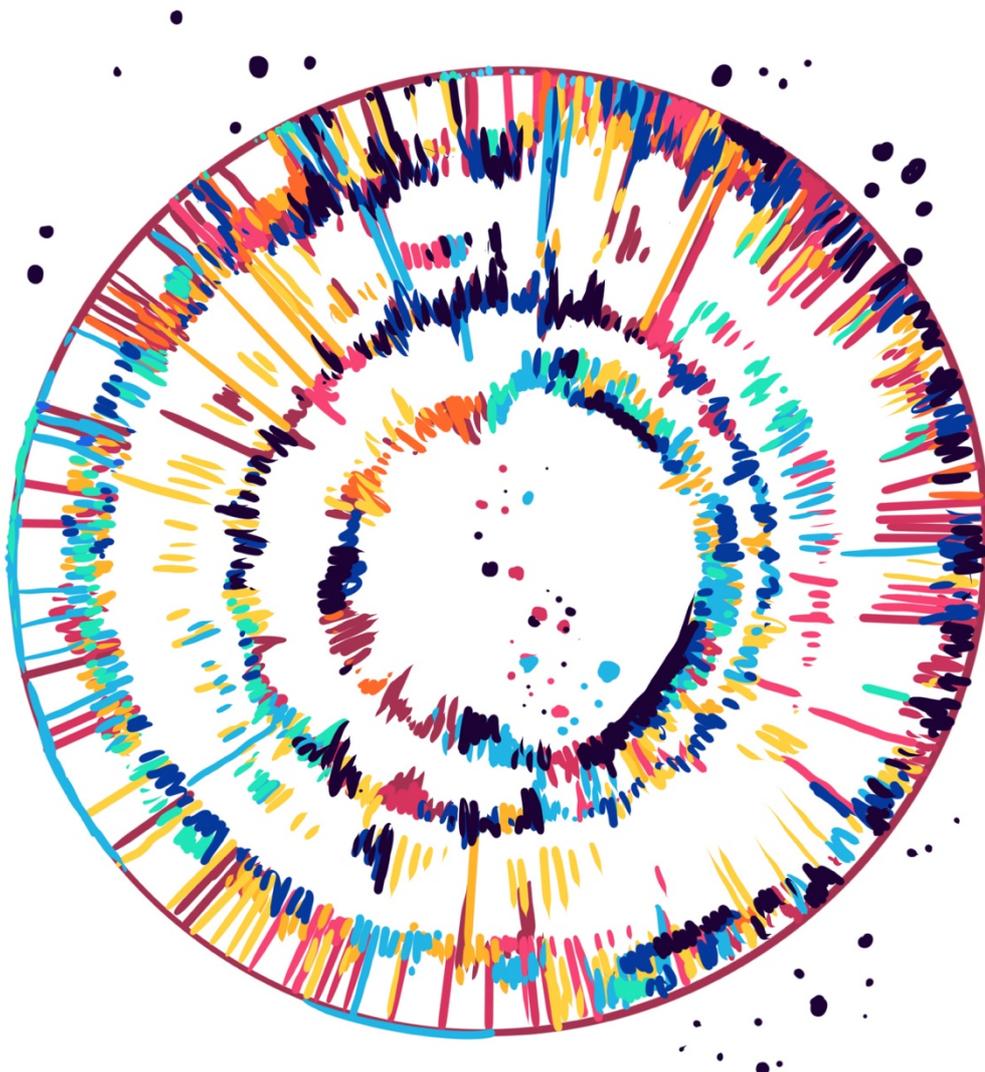
informado previo a responder un cuestionario socio-demográfico y de hábitos de vida sexual, y permitir la toma de una muestra sanguínea y/u otros líquidos corporales. La identificación del VHS tipo 1 o VHS tipo 2 en los pacientes se realizó por la técnica de PCR del VHS tipo 1/ VHS tipo 2 de una muestra de lesiones compatibles. Las asociaciones entre estos resultados y los datos de la encuesta se analizaron estadísticamente utilizando el software SPSS en su versión 10 así como para el ajuste de series temporales.

Resultados. Del total de pacientes (1676) incluidos en el estudio, considerando las 1150 muestras analizadas por PCR con resultados positivos, 498 muestras (43,3%) fueron positivas para VHS-1, y 652 muestras (56,7%) fueron positivas para VHS-2, siendo más frecuente el VHS tipo 2 en pacientes diagnosticados de herpes genital.

Según la predicción de series temporales se prevé que el número de casos de herpes genital mantenga una tendencia creciente de su prevalencia; pasando de 164 casos en 2018 a 224 casos hacia 2027. En cuanto al VHS-1 se prevé que su prevalencia iguale a la del VHS-2 hacia finales de 2019 y supere a ésta para 2020.

Conclusiones. La prevalencia del herpes genital es mayor en la mujer que en el hombre, y es más frecuente en el grupo de edad comprendido entre 25 y 34 años siendo el VHS tipo 1 más frecuente entre 18-24 años. El VHS tipo 2 es más frecuente que el VHS tipo 1 y aumenta su prevalencia en los grupos de mayor edad. La prevalencia del VHS tipo 1 y del VHS tipo 2 han aumentado progresivamente desde el año 2002 hasta el año 2017. Se prevé un aumento del número de casos del VHS tipo 1 convirtiéndose en el tipo predominante a partir del primer trimestre de 2020.

Palabras clave. Úlcera genital, herpes genital, VHS-1, VHS-2, ITS.



1. INTRODUCCIÓN

1.1 MARCO TEÓRICO

El herpes genital es una enfermedad de transmisión sexual causada por los virus herpes simplex tipo 1 (VHS-1) y tipo 2 (VHS-2) pertenecientes a la familia herpesviridae, dentro de los virus de ADN.

La familia herpesviridae se divide en tres subfamilias: alfa, beta y gamma. Dentro de los alfa herpesvirus se incluyen VHS-1, VHS-2 y virus varicela zoster (VVZ), siendo los seres humanos el único reservorio conocido (1).

El VHS-1 es un virus neurotrópico de gran tamaño, altamente infeccioso que se transmite principalmente por contacto oral-oral y que causa infecciones orales que van desde lesiones leves, como el herpes labial, hasta graves, como la meningoencefalitis, siendo el VHS-1 la causa identificada más común de encefalitis esporádica en niños y adultos en el entorno de países desarrollados (2). El virus es altamente prevalente y endémico en todo el mundo. La mayoría de las infecciones por VHS-1 ocurren durante la infancia y la infección no se elimina definitivamente, con un potencial de episodios de transmisión sintomáticos o asintomáticos de por vida.

El VHS-2 se transmite casi en su totalidad por vía sexual y, por lo tanto, está estrechamente relacionado con el herpes genital, dando lugar a infecciones anogenitales y/o herpes neonatal.

La historia natural de la infección genital difiere para los dos tipos virales. Aunque el herpes genital del primer episodio no se puede distinguir clínicamente entre el VHS-1 y el VHS-2, las recidivas posteriores son más leves y menos frecuentes para el VHS-1 (3).

En los últimos años estos datos han variado debido a las prácticas de sexo oral, manifestándose VHS-2 en lesiones labiales y aumentando la prevalencia de VHS-1 en infecciones anogenitales.

En varios entornos desarrollados (p. ej., EE.UU., Europa occidental, Australia y Nueva Zelanda) hay pruebas de que la proporción del primer episodio de herpes genital que se debe al VHS-1 ha aumentado, especialmente entre los jóvenes (4,5). Se piensa que la disminución de las tasas de infección infantil a lo largo del tiempo, combinada con el aumento de la frecuencia del sexo oral en estas poblaciones, está impulsando esta tendencia. Las mujeres tienen más probabilidades de contraer herpes genital que los hombres, y esto se aplica tanto al VHS-1 como al VHS-2 (6,7).

Conforme a estos cambios, se debe actualizar la clásica visión de que el VHS-2 es igual a herpes genital y que el VHS-1 se limita a infecciones orolabiales con transmisión no sexual.

La lesión por VHS continúa siendo la causa más frecuente de úlcera genital entre la población sexualmente activa. En los últimos años se ha detectado un continuo aumento de esta infección, debido en parte a los cambios socioculturales y prácticas sexuales de riesgo. La mayoría de estas infecciones son asintomáticas, lo que favorece la transmisión (1). Estudios recientes en personas sexualmente activas de entre 14 y 49 años en Estados Unidos indican que la prevalencia de VHS-1 es del 47,8%, mientras que la de VHS-2 es del

11,9%, ambas prevalencias aumentan con la edad, y son mayores en mujeres que en hombres (2,8).

Datos de la OMS se estima a nivel mundial que un 11% de la población entre 15 y 49 años de edad están infectadas por VHS-2 (9). Por otro lado, hay que considerar la morbimortalidad en el neonato por el riesgo de transmisión durante el embarazo, y como cofactor en la transmisión del VIH (1).

La descripción de la población susceptible de contraer herpes genital, así como la cuantificación de la carga del VHS-1 genital y la contribución relativa de VHS-1 versus VHS-2 al herpes genital, nos permite dirigirnos adecuadamente a los recursos de prevención y tratamiento. Además, dichos datos pueden guiar el desarrollo apropiado de futuras intervenciones.

1.2 ESTADO ACTUAL DEL TEMA

La situación actual del herpes genital a nivel global, según los estudios realizados por la OMS en 2015, estiman que cerca de 417 millones de personas de entre 15 y 49 años padecían infección por el VHS-2, responsable del herpes genital. Aproximadamente 140 millones de personas entre los 15 y los 49 años padecían infección genital por el VHS-1, siendo las poblaciones del continente americano, Europa y el Pacífico Occidental las más afectadas. Si se tienen en cuenta ambos serotipos del virus herpes simplex, los estudios revelan que más de los 500 millones de personas en edades comprendidas entre los 15 y los 49 años padecen una infección genital por VHS-1 o por VHS-2 (10).

Se calcula que la mayoría de las infecciones genitales por VHS-1 ocurren en el continente americano, Europa y el Pacífico Occidental, donde el VHS-1 continúa infectando hasta la edad adulta, según estimaciones de 2012. En otras regiones, como en África, la mayoría de las infecciones por VHS-1 se adquieren antes del inicio de las relaciones sexuales, en la infancia (11).

El herpes genital causado por VHS-2 es un problema de distribución mundial, se trata actualmente de uno de los agentes de transmisión sexual más extendidos en el mundo. La prevalencia estimada de la infección herpética por el VHS-2 es más elevada en África (31,5%), seguida del continente americano (14,4%). También existe evidencia de que su prevalencia aumenta con la edad, pese a que el mayor número de infecciones aparecen en adolescentes. Entre los años 2005 y 2010, la seroprevalencia del VHS-2 en los Estados Unidos fue de aproximadamente del 16% entre los pacientes de 14 a 49 años (12,13).

Según las estimaciones de 2012, existen 267 millones de mujeres infectadas frente a 150 millones de hombres, por lo que la prevalencia del VHS-2 es significativamente más elevada en mujeres que en hombres. Esto se relacionaría con que la transmisión sexual del VHS se vería más fácilmente vehiculizada de hombres a mujeres (11). Según el estudio de Fanfair y cols. (14) que evaluó a 7293 pacientes, la seroprevalencia aumentó con la edad y el número de parejas sexuales, y fue mayor entre las mujeres en comparación con los hombres (21% versus 12%).

La prevalencia de la infección por VHS-2 en la población general española se sitúa en torno al 5-10% y alcanza el 25-40% cuando se considera únicamente a usuarios atendidos en Centros de ITS (15), al igual que en otros países de Europa mediterránea. En estudios realizados en poblaciones sexualmente activas (mujeres embarazadas y usuarios de Centros de ITS) la proporción de seroconversión del VHS-1 se estima del 1-4% por cada 100 persona-año y para el VHS-2 del 2-6% (16).

Gracias a los estudios epidemiológicos y la disponibilidad de mejores técnicas diagnósticas, existe evidencia sólida de la especial importancia de la infección genital herpética considerándose actualmente el herpes genital como un problema de salud pública mundial, especialmente por las complicaciones asociadas y su gran repercusión a nivel global (17):

1. Ha sido documentado un aumento significativo en infecciones genitales por VHS a través de diversos estudios de seroprevalencia (18).
2. Hay una amplia diversidad de espectros clínicos de la infección genital por VHS.
3. El VHS se estabiliza en un estado de latencia seguido de posibles reactivaciones y recidivas locales.
4. Elevada capacidad de persistencia y de producir múltiples recidivas en pacientes inmunocompetentes y especialmente en pacientes inmunodeprimidos, pudiendo además padecer infecciones en múltiples órganos: queratitis herpética, infección persistente de la piel y mucosas de nariz, boca y garganta, esofagitis herpética, hepatitis herpética y encefalitis.
5. La transmisión perinatal del VHS puede producir un aumento significativo de la morbilidad y mortalidad fetal. La transmisión vertical de la infección por VHS de la madre al hijo durante el embarazo, parto o posparto, puede ocasionar en el neonato diversas afectaciones como: meningitis herpética, viremia herpética, infección crónica en piel o incluso la muerte (19).
6. Se ha establecido un estrecho vínculo entre la úlcera genital relacionada con VHS y la transmisión sexual de VIH (20).
7. La facilitación de transmisión sexual de otros agentes infecciosos relacionados con procesos neoplásicos como el cáncer de cérvix, especialmente cuando el VHS, se asocia con el virus del papiloma humano (VPH) (21).
8. El herpes genital es una infección de curso crónico, para la cual en la actualidad no existen tratamientos capaces de erradicar completamente el virus.

Desde el punto de vista de la gestión sanitaria, el abordaje del herpes genital supone un reto de cara a la planificación y asignación de recursos sanitarios.

El aumento del número de casos diagnosticados de herpes genital en la última década hace necesario el estudio en profundidad de las características clínicas, epidemiológicas y sociales relacionadas con esta infección. Esta caracterización de la población susceptible de contraer la infección genital por herpes podría servir como herramienta de toma de decisiones en el ámbito de la medicina preventiva y la puesta en marcha de medidas específicas:

1. Prevención de la transmisión del virus.
2. Caracterización de la población que la padece.

3. Implementación de estrategias de diagnóstico y tratamiento precoz con el fin de disminuir el número de pacientes que contraen la infección.
 4. Mejorar la calidad de vida los pacientes ya infectados disminuyendo el número de recaídas y el número de ciclos de tratamiento.
 5. Estimar una predicción a cerca de su comportamiento futuro.
- (22).

El objetivo final de este estudio además de valorar la evolución de la prevalencia del herpes genital en un periodo de quince años, es realizar una aproximación a las necesidades futuras en términos de prevención, diagnóstico y tratamiento, y ,así mismo, servir como punto de partida para la formulación de nuevas hipótesis de trabajo en el ámbito del herpes genital.

1.3 INTRODUCCIÓN A LA FAMILIA HERPESVIRIDAE

La historia de la virología transcurre paralela a la historia de la humanidad, estando las enfermedades víricas entre las más antiguas reconocidas (ej. rabia, polio, herpes). Sin embargo, la virología como ciencia no comienza hasta los descubrimientos de Ivanovski sobre el virus del mosaico del tabaco en 1892.

Dentro de las enfermedades víricas juegan un papel importante las enfermedades producidas por virus de la familia *Herpesviridae*. Los miembros de la familia *Herpesviridae* constituyen un grupo grande y heterogéneo de virus de gran tamaño, y envueltos, cuyo material nucleico es ADN. Aproximadamente hay 80 herpesvirus conocidos que infecten a seres vivos del reino animal. Se reconocen ocho herpesvirus humanos: virus herpes simplex tipo 1 (VHS-1) que produce gingivostomatitis herpética, virus herpes simplex tipo 2 (VHS-2) responsable del herpes genital igualmente desencadenado en una proporción menor por el tipo 1, virus varicela-zoster (VVZ) produce la varicela y el herpes zoster, virus Epstein-Barr (VEB) produce la mononucleosis infecciosa y la enfermedad de Gianotti-Crosti, citomegalovirus (CMV) desencadena la eritropoyesis extramedular fetal, herpesvirus humano 6 (VHH-6) y herpesvirus humano 7 (VHH-7) responsables ambos de producir la roséola infantil. Se han detectado secuencias de ADN correspondientes a un miembro de esta familia en biopsias de lesiones de sarcoma de Kaposi en pacientes con SIDA. A este agente se le denomina herpesvirus asociado al sarcoma de Kaposi o herpesvirus humano 8 (VHH-8), aunque el papel del VHH-8 continúa todavía en discusión. A los cinco primeros virus descritos anteriormente se les denomina también, respectivamente, herpesvirus humano 1, herpesvirus humano 2, herpesvirus humano 3, herpesvirus humano 4 y herpesvirus humano 5. Existen numerosos herpesvirus que infectan a primates, uno de ellos puede infectar al hombre, aunque en raras ocasiones, se trata del virus herpes 6 o *Herpesvirus simiae* (23).

Clásicamente los herpesvirus se clasifican en tres subfamilias: *alphaherpesvirinae*, *betaherpesvirinae* y *gammaherpesvirinae*. Esta clasificación se basa en parte en aspectos moleculares (por ejemplo: la organización del genoma y la secuencia de nucleótidos y de

aminoácidos) y en parte en propiedades biológicas (por ejemplo: tropismo celular durante la replicación activa o durante la latencia, variabilidad de huéspedes y potencial patógeno).

Presentan las siguientes características:

Alphaherpesvirinae

- Variabilidad de huéspedes.
- Ciclo de replicación relativamente corto.
- Difusión rápida a nivel de los cultivos celulares.
- Destrucción efectiva de la célula infectada.
- Capacidad de establecer una latencia primaria, aunque no exclusiva, a nivel de los ganglios sensitivos.

Como ejemplo dentro de esta subfamilia podemos citar al virus Herpes simplex tipo 1 y 2 (VHS-1 y VHS-2) y el virus de la Varicela Zoster (VVZ).

Betaherpesvirinae

- Poseen una morfología típica.
- El genoma de ADN es de gran tamaño.
- Poseen la capacidad de establecer infecciones virales persistentes y latentes.
- Son especie específicos.
- Crecen muy lentamente en cultivos celulares.

Como ejemplo dentro de esta subfamilia podemos citar al Citomegalovirus (CMV) y a los Herpesvirus humanos 6 y 7 (VHH-6 y 7).

Gammaherpesvirinae

- Se replican y permanecen en forma latente en los linfocitos.
- Pueden causar linfomas, leucemias y trastornos linfoproliferativos en animales de experimentación.

Como ejemplo dentro de esta subfamilia podemos citar al virus de Epstein-Barr (VEB).

En lo relativo al tropismo de los herpesvirus, éstos varían enormemente en su capacidad de infectar diversos tipos de células, hecho que sirve para dividirlos en diversas subfamilias. En el caso de los VHS, que crecen bien en células epiteliales y fibroblastos de hombre, mono, conejo, ratón y muchas otras especies animales. No siendo de este modo, en el caso por ejemplo del CMV, que crece bien sólo en fibroblastos humanos, o del VEB, que crece sólo en linfocitos B, o del HVH 6 que crece sólo en linfocitos TCD4+. Pero la importancia de este hecho, no es sólo taxonómica ya que puede ser altamente predictivo del tipo de tejido que van a infectar en sus presentaciones clínicas, de tal manera que las infecciones por herpesvirus que se replican en tejido de origen epitelial van a ser predominantemente infecciones mucocutáneas (24).

El proceso denominado de latencia no se conoce completamente, aunque es un hecho que ocurre en todos los miembros de la familia. El material genético de los VHS permanece de forma extracromosómica tras haber producido una infección. Tradicionalmente ha existido gran discusión sobre si los genomas de los herpesvirus permanecían inactivos o si se expresaban genes durante el periodo de latencia. Según varios estudios, en el caso de los

VHS en la infección latente existe una importante expresión de genes seleccionados. El estudio de estos genes indica que parecen ser genes implicados en la regulación del virus y que permiten al virus mantenerse en estado de latencia para posibles reactivaciones (24).

Otro atributo biológico de los *Herpesviridae* es la capacidad de la mayoría de ellos de transformar células. Esta capacidad se ha demostrado sólo en modelos de laboratorio. El caso de la capacidad transformadora de células por VHS-1, VHS-2 y CMV parece que no tiene apenas implicación clínica. Sin embargo, en el caso de los virus linfotróficos, se ha demostrado que son tumorgénicos, provocando la mayoría de ellos enfermedades linfoproliferativas. Este es el caso del VEB, que se asocia con el carcinoma nasofaríngeo y otros carcinomas menos frecuentes (25).

En lo relativo a su epidemiología y transmisión, los herpesvirus son virus frágiles que no sobreviven largo tiempo en el medio ambiente. Debido a esta característica, la transmisión generalmente requiere la inoculación en una persona sin infección previa de un fluido con virus de una persona infectada directamente en tejido susceptible de ser infectado. Estos lugares susceptibles son las mucosas oral, ocular, genital o anal, el tracto respiratorio y el torrente sanguíneo. Los herpesvirus son incapaces de atravesar piel queratinizada (23).

Los herpesvirus son ubicuos, por lo que infectan prácticamente a toda la población. Los herpesvirus se transmiten a partir individuos en los que el virus está replicándose, bien durante una primoinfección o bien en reactivaciones. Algunas de las personas que transmiten el virus tienen un episodio sintomático, pero la mayoría se encuentran en un periodo asintomático. La probabilidad de que ocurra la transmisión depende en gran medida de la cantidad de virus que se elimine (26). La conclusión de la mayoría de los estudios es que tanto las infecciones sintomáticas como las asintomáticas contribuyen sustancialmente a las tasas de transmisión de herpesvirus. Los datos más fiables proceden de los estudios sobre el herpes genital, donde se observa que entre la mitad y tres cuartas partes de las infecciones genitales por VHS se adquieren de parejas sexuales asintomáticas. Es bastante probable que una proporción incluso mayor de infecciones por VEB se transmitan asintomáticamente (27).

Los herpesvirus comparten algunas características comunes:

- Codifican la síntesis de enzimas que están involucradas en el metabolismo de los ácidos nucleicos.
- La síntesis de ADN y el ensamblaje con la cápside se produce en el núcleo (las cápsides adquieren su envoltura cuando emergen a través de la membrana nuclear).
- La producción de las nuevas progenies virales se acompaña invariablemente de muerte celular.
- Los virus permanecen en sus huéspedes naturales y son responsables de infecciones latentes y de reactivaciones a menudo asintomáticas.
- Son virus frágiles y se transmiten por contacto directo entre los individuos.
- Son mucho más frecuentes y se asocian a signos clínicos cuando hay déficits de la inmunidad de tipo celular, particularmente en los trasplantados y en los sujetos afectados de SIDA y de enfermedades hematológicas malignas.

La patogénesis de las infecciones por herpesvirus se puede explicar por tres mecanismos diferentes:

- 1) por destrucción directa de tejido;
- 2) por provocar respuestas inmunopatológicas;
- 3) por facilitar la transformación neoplásica.

La infección mucocutánea por VHS es un claro ejemplo de destrucción del tejido infectado. Algunas complicaciones de las infecciones por herpesvirus, como el eritema multiforme, la anemia hemolítica y la trombocitopenia son consecuencia de la respuesta inmune (28).

1.4 ESTRUCTURA DEL VIRUS HERPES SIMPLEX

En lo relativo a su estructura, la partícula viral es alargada. Se trata de virus de gran tamaño que miden entre 150-250 nm. El miembro prototipo de la familia herpesvirus es el virus herpes simplex (VHS). Existen dos tipos antigénicos HHV-1 y HHV-2 que comparten actividad antigénica cruzada, pero patrones de neutralización diferentes y producen patrones clínicos diferentes. La estructura del virión está compuesta por cuatro elementos, de fuera hacia dentro; cubierta externa, tegumento, nucleocápside y core interno compuesto por proteínas y el genoma viral. La cubierta externa o envuelta es una membrana lipídica que presenta en su superficie espículas de 8 nm de largo constituidas por glicoproteínas, que derivan de porciones de las membranas nucleares y citoplasmáticas de las células previamente infectadas. En el proceso de replicación, las glicoproteínas virales que fueron insertadas en las membranas de la célula, se recuperan y aparecen proyectadas hacia el exterior de la cubierta externa de los herpesvirus (29).

Se estima que el virión contiene unos 30 polipéptidos denominados VP y con un número de serie (1-30). Estas proteínas pertenecen al virus y ninguna proviene de la célula infectada. De entre todas estas proteínas, al menos un tercio están en la superficie del virión, accesibles a anticuerpos y por lo menos 10 están glicosiladas: gB (VP7 y VP8.5), gC (VP8), gD (VP17 y VP18), gE (VP12.3 y VP12.6), gG, gH, gI, gK, gL y gM. También podemos observar un buen número de proteínas de membrana no glicosiladas (UL24, 20 y 34).

Las glicoproteínas de las cubiertas de los herpesvirus tienen una serie de funciones, no todas ellas conocidas. Así, por ejemplo, se sabe que las glicoproteínas 6, D, H y L de los virus herpes simplex tipos 1 y 2 son responsables de la unión y penetración de las partículas víricas en las células. Otras, como las glicoproteínas E de estos mismos virus (VHS-1 y 2) son receptores Fc, mientras que la glicoproteína C tiene actividad de unión al fragmento C3b del complemento. Los anticuerpos frente a estas glicoproteínas normalmente neutralizan la infectividad del virus, presumiblemente por interferencia con los receptores de unión del virus con la célula.

El tegumento del virión se localiza alrededor de la cápside. Su grosor oscila entre los 150 y 200 nm. Consiste en un ensamblaje aparentemente amorfo de una o más proteínas codificadas por los virus, de aspecto denso a los electrones cuyas propiedades y funciones sirven para algunos herpesvirus para iniciar el ciclo replicativo en células susceptibles (30).

La nucleocápside de los herpesvirus mide aproximadamente 100 nm de diámetro y está formada por 162 capsómeros proteicos en una disposición icosapentahédrica. La nucleocápside se sitúa englobando el ADN viral, que en todos los herpesvirus es una molécula de ADN lineal y bicatenario. El ADN de los herpesvirus está organizado según varios patrones complejos dependiendo del número relativo, tamaño y posición de secuencias de repetición. En el caso del VHS, aunque el genoma del virión es de doble cadena lineal, nada más penetrar en el núcleo y sin síntesis previa de proteínas, este ADN adquiere una conformación circular. Consta aproximadamente de 150 kbp, con un contenido de G+C de 68% (VHS-1), organizado en dos componentes: L (*long*) y S (*short*). Cada uno de ellos consta de secuencias únicas (UL y US), no repetidas, flanqueadas por repeticiones invertidas y denominadas ab y b'a' (para L) y a'c' y ca (para S). Estas regiones repetidas permiten reorganizaciones de las regiones únicas del genoma. También, dependiendo del número de repeticiones, el tamaño del genoma puede variar dentro de un mismo tipo viral hasta en 10 kbp. El correcto empaquetamiento del ADN en la cápside está garantizado por la neutralización de las cargas del ADN con espermina y espermidina, dos poliaminas sintetizadas por la célula (31).

1.5 CICLO DE REPLICACIÓN VIRAL

La replicación de los herpesvirus es un proceso cuidadosamente regulado y con múltiples pasos. Para realizar una aproximación a este complejo mecanismo, podríamos dividir el ciclo de replicación en tres fases principales, en el curso de las cuales las regiones precisas serán transcritas de manera secuencial. Es así que es posible distinguir:

- Después de la infección, se transcriben un número pequeño de genes. Estos genes "*immediate early*" codifican proteínas que regulan su propia síntesis y estimulan la síntesis de una segunda ola de proteínas codificadas en los genes "*early*" del virus. Estas proteínas precoces que aparecen al inicio del ciclo de replicación y que van a participar en la síntesis del ADN viral. Destacamos entre ellas la timidincinasa viral y la ADN polimerasa viral. La existencia de estas enzimas virales ha permitido el desarrollo de una quimioterapia antiviral específica.

- Después de la síntesis de las proteínas precoces, el ADN viral se multiplica (replicación propiamente dicha). Los ADN virales son transcritos en el núcleo de la célula huésped.

- En el curso de la fase tardía, se expresan la mayoría de los genes de los herpesvirus. Los productos de estos genes "tardíos" se incorporan en los viriones hijos o bien ayudan en su ensamblaje.

- La etapa final de maduración celular se realiza a nivel de la membrana nuclear, lugar donde las cápsides adquieren su envoltura constituida por la doble capa fosfolipídica de origen celular en la cual son incluidas las glicoproteínas virales. Entre estas últimas hay algunas que son específicas de VHS-1 y VHS-2.

Las partículas infecciosas (envueltas) abandonan el núcleo y se vehiculizan por los canalículos del retículo endoplásmico. La célula huésped libera así numerosas partículas infecciosas que rápidamente infectan a células susceptibles contiguas. La forma predominante de expansión de los herpesvirus en el organismo es célula a célula, ya que no se acumulan virus libres.

A continuación, y en relación a lo anteriormente citado, se describen con detalle cada uno de los procesos virales que se llevan a cabo divididos en sus diferentes etapas secuenciales.

1.5.1 ENTRADA

Consiste en dos eventos principales independientes del pH: Unión a la superficie celular y fusión con la membrana plasmática. Inicialmente, gB y gC se unen a un residuo de heparán sulfato (proteoglicano de la superficie celular). Al parecer, gD juega también un papel en este paso. Posteriormente se produce la fusión de la envuelta viral con la membrana plasmática de la célula, implicándose las glicoproteínas gB, gD, gH y gL (la gI y gE estarían implicadas en un posterior paso del virus desde una célula infectada a otra). Actualmente se conocen hasta tres tipos diferentes de receptores celulares para VHS: uno perteneciente a la familia del TNF (factor de necrosis tumoral) denominado HveA (*herpesvirus entry mediator A*) y dos moléculas denominadas HveB y C, o más recientemente PRR1 y PRR2 (*poliovirus receptor related protein*, ya que están relacionadas con el receptor celular del poliovirus).

Además de las glicoproteínas implicadas en la entrada, hay otras proteínas del virión importantes que están implicadas en el desarrollo de la infección: vhs (UL41), que está implicado en la inducción de la inhibición de la síntesis de proteínas del huésped (*shut off*), destruyendo la mayoría de los mRNA mensajeros para permitir a VHS hacerse totalmente cargo de la maquinaria de síntesis de proteínas y aumentar la eficiencia en la producción de virus. Para impedir la degradación de los mRNA virales, VP16 podría unirse a vhs en un tiempo tardío de infección, cuando ya se hayan eliminado los mRNA celulares. La VP16, además, actúa en trans para inducir los genes alfa. Otra proteína importante es la proteína quinasa UL13, con función no del todo conocida, pero cuya ausencia bloquea la infección (32).

1.5.2 LIBERACIÓN DEL ADN Y ORGANIZACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA VIRAL

Una vez en la célula, la cápside atraviesa los poros nucleares y libera el ADN en el nucleoplasma. Probablemente, el citoesqueleto celular colabora con el transporte al núcleo.

Dentro de la célula infectada, la ARN polimerasa celular tipo II puede producir hasta 50 tipos diferentes de mRNA que están organizados en 3 bloques: Inmediatamente tempranos o muy precoces (alfa), tempranos o precoces (beta) y tardíos (gamma):

- Alfa: VHS-1 codifica para cinco genes IE (inmediatamente tempranos) que producen cinco proteínas denominadas ICP (*Infected Cell Protein*): 0, 4, 22, 27 y 47. Estas proteínas mapean cerca de los extremos de los componentes L y S. Suelen codificar proteínas reguladoras e implicadas en la transcripción del resto de los bloques genéticos (beta y gamma). Entre estas proteínas, la ICP4 y 27 son necesarias para la replicación viral en la célula infectada, así como la ICP0. La ICP47 está implicada en inhibir la presentación de los antígenos víricos por el complejo mayor de histocompatibilidad. La proteína del tegumento viral VP16 está implicada en la transactivación inicial de estos genes IE.

- Beta y Gamma: Suelen encontrarse en las secuencias únicas tanto de L como de S. Entre los mensajeros Beta se encuentran la polimerasa viral y la timidincinasa (UL23), así como algunas proteínas estructurales menores. Los genes Gamma codifican para las

glicoproteínas de la envuelta, proteínas de la cápside, tegumento (VP16), la VHS y la proteasa viral (VP22) (33).

1.5.3 REPLICACIÓN VIRAL

El hecho de que se necesiten proteínas celulares para la replicación convierte a los herpesvirus en virus nucleares. Una característica de estos virus es el enorme número de enzimas involucradas en la síntesis de su ADN.

En células infectadas se detecta síntesis de ADN a las tres horas postinfección, la cual continúa durante otras doce horas. Esta síntesis se realiza en el núcleo celular. Sólo un porcentaje pequeño de las cadenas de ADN del input es replicado. Para ello, el ADN viral circulariza y la replicación se lleva a cabo mediante el proceso del círculo rodante. En el genoma del VHS existen tres orígenes de replicación: uno oriL y dos oriS. Uno de ellos podría estar implicado en la replicación del genoma de herpes durante la fase de latencia por parte la ADN polimerasa celular. Con este mecanismo de replicación, se forman grandes concatémeros, los cuales son cortados para la encapsidación. Solo alrededor del 25% del ADN/proteínas sintetizados acabarán formando viriones. El resto se acumula dentro de la célula (33).

1.5.4 ENSAMBLAJE DE LA CÁPSIDE Y ENVUELTA

El ensamblaje se produce en el núcleo. El ADN viral se empaqueta en una cápside preformada que contiene la proteasa viral. Para el ensamblaje se necesita la colaboración de un gran número de proteínas no capsídicas. Al empaquetar el ADN, éste sufre un proceso por el cual vuelve a ser lineal (34).

La cápside con el ADN se une a la membrana interna nuclear y antes de pasar al espacio perinuclear, el virión adquiere la envuelta para luego perderla en la membrana externa nuclear. Se supone que de aquí el virus pasa al retículo endoplásmico, adquiriendo, de nuevo, la membrana. El proceso siguiente tampoco se conoce con todo detalle, y algunos autores apuntan a que el virión pasa al citoplasma atravesando, desde aquí, la membrana plasmática. Otros proponen que el virus maduro pasa al aparato de Golgi y de aquí sale como si se tratara de una proteína que se secreta (35).

Durante el curso del ciclo de replicación, las proteínas virales bloquean la síntesis de la célula huésped y provocan su muerte. Cuando se reactivan las defensas inmunológicas, la célula infectada puede ser destruida más rápidamente por los linfocitos T citotóxicos gracias a la expresión de proteínas virales a nivel de las membranas plasmáticas.

1.6 TRANSMISIÓN DEL VHS

Los herpesvirus son ubicuos e infectan una gran variedad de animales, incluyendo al hombre. La transmisión de la infección se realiza a través del contacto directo y a veces íntimo entre los individuos por contaminación con la saliva; por vía genital (contactos

sexuales o a través del parto); por trasplante de órganos, o por transfusiones sanguíneas (36).

Aunque son virus frágiles, pueden resistir cierto tiempo en el medio exterior y la infección puede ser vehiculizada por las manos o por los objetos contaminados por la saliva, lesiones o secreciones infectadas.

La puerta de entrada más frecuente de los herpesvirus humanos es la faringe (VHS-1, VVZ, CMV, VEB), aunque a veces pueden penetrar por vía genital (VHS-2, CMV) o parenteral (CMV, VEB). Ciertas células son destruidas pero en otras la información viral persiste bajo forma de ADN y su expresión es reprimida en parte (infección latente). Las células donde persisten latentes estos virus, pueden ser nerviosas (VHS, VVZ) o sanguíneas (CMV, VEB). Bajo la influencia de ciertos factores desencadenantes, el genoma se expresa de nuevo en su totalidad (reactivación del virus) (36).

El herpes genital predominantemente ocurre a través de contacto anogenital. También puede ocurrir por contacto orogenital. Esta última suele deberse habitualmente al VHS-1 (37). La infección ocasionada por el VHS-2 rara vez es transmitida desde el área anogenital a la zona oral. La infección causada por un serotipo en una mucosa no protege contra la infección en otro área o mucosa; pero los signos y síntomas cuando ésta se produce son mucho más leves. La infección por el VHS-1 no confiere protección contra el VHS-2 pero atenúa los signos y síntomas de la adquisición de la infección en otra área mucosa (38). La transmisión materno fetal puede ocurrir raramente por vía transplacentaria, durante el parto o después del nacimiento por contacto indirecto con las secreciones infectadas de la madre. Este aspecto se trata de forma detallada más adelante en el apartado que tratamos la infección VHS y su relación con la gestación (39).

El herpes que afecta a la zona genital se transmite, como ya se ha señalado, principalmente por contacto sexual. El virus puede estar presente en los fluidos corporales (como la saliva, semen, fluido vaginal) o en el fluido de las lesiones herpéticas.

Para contagiar a otra persona, el Virus Herpes Simplex (VHS-1 y VHS-2) debe acceder al organismo de la otra persona a través de las membranas mucosas o de un límite de continuidad de la piel. Por ejemplo, puede entrar a través de la cavidad oral, zona genital o ano (40).

Más del 70% de todas las infecciones por VHS tipo 2 son transmitidas durante episodios asintomáticos (41). El riesgo es mucho mayor cuando viene del contacto directo con las úlceras de un brote de herpes. El preservativo resulta útil para disminuir la probabilidad de contagio.

1.7 PATOGENIA DEL VHS

Se pueden distinguir cuatro etapas en la patogenia del VHS:

1. Contagio: Contacto del virus con la mucosa o piel erosionada.

1. Replicación viral en las células de la dermis o epidermis que conduce a la característica vesiculación del tejido.
2. Extensión del virus vía linfática con afectación ganglionar así como de los nervios sensoriales y autonómicos con acantonamiento en ganglios sensitivos que caracterizan el estado latente de la infección.
3. Reactivación intermitente.

Las lesiones mucocutáneas por VHS-1 y 2 son consecuencia, fundamentalmente, de un daño tisular directo. Los herpesvirus producen infecciones persistentes en humanos debido a que alteran genes celulares que previenen su eliminación, permitiendo así su latencia, inhiben la apoptosis y evaden la respuesta inmune. La latencia se mantiene por la localización del virus en lugares inmunológicamente privilegiados como la neurona en el caso de VHS.

La infección primaria, como ya se hemos señalado, ocurre a través de abrasiones de la mucosa de la boca o de la faringe, vía ocular, vía genital, o por abrasiones de la piel. La infección inicial en general es asintomática, aunque pueden aparecer lesiones locales de tipo vesicular.

La multiplicación local va seguida de viremia y de infección sistémica. Después el huésped entra en el periodo de infección latente, que se prolonga a lo largo de la vida con reactivaciones periódicas. La media de recurrencia después de la primoinfección con VHS-2 es de cuatro a cinco episodios por año. Cabe destacar que los episodios primarios severos se asocian con tasas de recurrencias mayores. Durante la infección primaria el virus accede a los nervios sensoriales periféricos, migrando por los axones hasta los ganglios sensoriales en el sistema nervioso central. Durante la infección latente el ADN se mantiene en forma episómica, con expresión limitada de los genes, elemento este requerido para que se mantenga la latencia. El virus persiste durante toda la vida del sujeto a nivel de los ganglios sensitivos anexados a las raíces nerviosas del territorio infectado (ganglio de Gasser para el VHS-1 y ganglios lumbosacros para el VHS-2). Durante las reactivaciones el virus se distribuirá por vía nerviosa a nivel de los mismos territorios (42).

El estado de latencia depende de:

- Factores físicos de disturbio: lesión física, radiación UV, hormonas.
- Factores emocionales: estrés, depresión (43).

Las fases de latencia pueden ser igualmente asintomáticas y contribuir muy particularmente y de manera insidiosa a la propagación del virus.

La reactivación del virus latente determina la enfermedad recurrente. El virus desciende a través del nervio sensorial a la superficie del cuerpo, se replica y causa daño tisular. En un mismo individuo, el herpes recurrente se manifiesta prácticamente siempre en la misma zona. Estas recidivas son mucho más frecuentes cuando hay déficits de la inmunidad celular, particularmente en los sujetos trasplantados, afectados de SIDA o de enfermedades malignas hematológicas. En individuos inmunocomprometidos infectados por VHS-1

aumenta tanto la frecuencia como la gravedad de las recidivas, con un mayor riesgo de diseminación que puede afectar a los pulmones o al tracto gastrointestinal (44).

Los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), especialmente aquellos con recuento de linfocitos T CD4 inferiores a 200 células/mm³, presentan un riesgo elevado de recurrencias graves que pueden afectar a la mucosa genital y perianal, esófago, colon, retina y árbol bronquial (45). Además, los pacientes coinfectados por el VIH y VHS-1, con lesiones activas por este último tienen más riesgo de transmitir la infección por el VIH, especialmente en hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres (46). También son de especial interés las reactivaciones en trasplantados y en aquellos pacientes con alteración de la barrera cutánea, los primeros por su frecuencia y gravedad y los segundos además por el polimorfismo en su presentación clínica.

Una vez finalizado el episodio clínico sintomático, aparece un período prodrómico que es caracterizado por ardor y disestesias. Se forman flictenas o vesículas de contorno policíclico que posteriormente progresan hacia la ulceración.

1.8 EPIDEMIOLOGÍA

El herpes genital es una de las infecciones de transmisión sexual (ITS) más extendidas entre los países desarrollados (47). Causada por el virus herpes simplex (VHS), del que se han identificado dos tipos: el virus herpes simplex tipo 1 (VHS-1), asociado mayoritariamente a lesiones faciales y bucales; y el herpes simplex tipo 2 (VHS-2), relacionado principalmente con lesiones genitales.

El ser humano es el único reservorio de los herpesvirus humanos, pero el virus es capaz de infectar varios animales incluyendo los roedores. Las partículas virales infecciosas presentes a nivel de las lesiones mucocutáneas o en las mucosas sanas son inoculadas por contacto directo.

Ambos VHS-1 y VHS-2 pueden ser causantes del herpes genital, y la infección de la misma localización anatómica por ambos virus ha sido documentada (47). La prevalencia de la infección varía en función de la edad para cada tipo de VHS. La infección por el VHS-1 aumenta gradualmente desde la infancia, llegando a cifras del 80% en los adultos jóvenes. Por el contrario, y debido a que la infección por el VHS-2 se adquiere típicamente por transmisión sexual, el porcentaje de pacientes seropositivos comienza a incrementarse durante la adolescencia, desde el 15% a más del 50% en edad adulta, en función de una amplia variedad de factores demográficos (48).

El herpes genital se enmarca entre las enfermedades transmisibles y más concretamente dentro de las ITS. Según la OMS, las ITS producen efectos negativos sobre la salud sexual y reproductiva en todo el mundo y figuran entre las cinco causas principales por las que los adultos buscan atención médica. Cada día más de 1 millón de personas contraen una infección de transmisión sexual (49). El número de personas con infección genital por el VHS (herpes) supera los 500 millones. En los EE.UU. se publican anualmente entre 500 mil a 1 millón de nuevos casos y 40 millones de recidivas de herpes genital (49).

El herpes genital es considerado un problema de salud pública global, de rango epidémico, cuya verdadera dimensión se empieza a advertir. En nuestro entorno, el herpes es la tercera infección de transmisión sexual (ITS) por orden de frecuencia y la primera causa de úlceras anogenitales. Es una patología frecuentemente infradiagnosticada debido a que la infección cursa a menudo de forma subclínica (17).

En la infección latente, los virus herpéticos son excretados de forma intermitente sin signos clínicos asociados, lo que explica su gran difusión a nivel de la población. Los factores que desencadenan la reactivación son muy variables y poco conocidos: estímulos nerviosos (VHS), estímulos alogénicos en trasplantes o estímulos durante el embarazo (VHS, CMV) (43). Se estima que en el mundo hay alrededor de 90 millones de individuos que sufren la enfermedad crónica recurrente sintomática y, lo que resulta más inquietante, el número de infectados que desconocen serlo podría exceder esa cifra (15). Por ello, se estima que la mayoría de las infecciones por herpes genital son transmitidas por personas que no saben que tienen la infección, o son asintomáticas cuando se produce la transmisión (12).

Resulta complicado estimar la proporción de la incidencia de la infección por VHS. Además, la infección previa por VHS-1 aumenta el triple la probabilidad de infección asintomática por VHS-2 (17).

La infección por VHS-1 es muy contagiosa, frecuente y endémica en todo el mundo. Se adquiere mayoritariamente durante la infancia y dura toda la vida. Un tercio de los individuos en los países en vías de desarrollo y pertenecientes a los estratos socioeconómicos más bajos seroconvierten para el VHS-1 a los cinco años de edad y la frecuencia aumenta a 70% a 90% en la adolescencia temprana. En los países desarrollados la seroprevalencia es del 60% en la tercera década de vida, afectando habitualmente a la orofaringe, y causando gingivoestomatitis o pudiendo pasar inadvertida, si bien también se relaciona, en menor proporción, con herpes genital (11).

El VHS-1 ha sido estimado como causa del 30% de casos de primoinfección de herpes genital en Estados Unidos (50). En países desarrollados, la proporción de herpes genital causada por VHS-1 es desconocida, aunque recientemente ha habido un incremento de las infecciones debidas a VHS-1 (41). La mayoría nuevos casos de herpes genital no son diagnosticados debido a que las infecciones por VHS tienen un periodo sintomático muy breve, o en muchos casos es asintomático. Por esto muchas personas infectadas por VHS no son conscientes de ella. El riesgo de transmisión a la pareja es mayor durante los brotes de la enfermedad, cuando las lesiones son visibles, aunque el herpes genital también puede ser transmitido durante los periodos asintomáticos (51).

Durante las últimas décadas, ha habido cambios, especialmente en la seroepidemiología del VHS-1. En los EE.UU., la seroprevalencia general del VHS-1 disminuyó, en particular entre los niños, entre los años 1980 y 2000. En algunos países europeos como Alemania y Finlandia, se ha objetivado una disminución de la prevalencia de anticuerpos contra el VHS-1 en niños y adolescentes, y una reducción sustancial del VHS (52,53). Las consecuencias pueden ser un mayor número de infecciones primarias por VHS-2 y/o una mayor proporción de enfermedades genitales causadas por infecciones primarias por VHS-1 a través del sexo oral entre adolescentes y adultos. De hecho, ha habido evidencia de que el número de

enfermedades por herpes genital debidas a infecciones primarias por VHS-1 ha aumentado entre los jóvenes, especialmente en los EE.UU. (54). Sin embargo, es menos probable que el VHS-1 dé lugar a recidivas en el tracto genital en comparación con VHS-2 (55). Concretamente, el VHS-1 se ha asociado con una proporción creciente de casos de infección por herpes genital y se ha estimado que aproximadamente un 15% de los casos de herpes genital se encuentran asociados al VHS-1, Este hecho afecta particularmente en occidente, a adolescentes, adultos jóvenes, especialmente entre mujeres jóvenes y hombres que tienen relaciones sexuales con hombres (HSH) (17).

Según estimaciones de 2012, 3700 millones de personas menores de 50 años (el 67% de la población), y 140 millones de personas de edades comprendidas entre los 15 y los 49 años estaban infectadas por VHS-1 en el mundo. Esta prevalencia variaba considerablemente de una región a otra. Se calcula que la mayoría de las infecciones genitales por VHS-1 ocurren en el continente americano, Europa y el Pacífico Occidental, donde el VHS-1 sigue contagiándose hasta bien entrada la edad adulta. En otras regiones, por ejemplo en África, la mayoría de las infecciones por VHS-1 se adquieren en la infancia, antes del inicio de las relaciones sexuales (11).

Según estimaciones de la OMS, la prevalencia del VHS-1 por regiones en la población de 0 a 49 años en 2012:

- África: 350 millones de mujeres (87%), 355 millones de hombres (87%)
- América: 178 millones de mujeres (49%), 142 millones de hombres (39%)
- Asia Sudoriental: 432 millones de mujeres (59%), 458 millones de hombres (58%)
- Europa: 207 millones de mujeres (69%), 187 millones de hombres (61%)
- Mediterráneo Oriental: 188 millones de mujeres (75%), 202 millones de hombres (75%)
- Pacífico Occidental: 488 millones de mujeres (74%), 521 millones de hombres (73%)

En relación a los nuevos casos de infección por el VHS-1 en la población de 0 a 49 años en 2012 según la OMS:

- África: 17 millones de mujeres, 18 millones de hombres
- América: 6 millones de mujeres, 5 millones de hombres
- Asia Sudoriental: 13 millones de mujeres, 14 millones de hombres
- Europa: 5 millones de mujeres, 5 millones de hombres
- Mediterráneo Oriental : 6 millones de mujeres, 7 millones de hombres
- Pacífico Occidental: 11 millones de mujeres, 12 millones de hombres

La infección por VHS-2 se extiende en todo el mundo y se transmite casi exclusivamente por vía sexual. El VHS-2 es la causa principal del herpes genital y la infección que provoca el VHS-2 dura toda la vida porque actualmente no se dispone de un tratamiento curativo.

El herpes genital provocado por VHS-2 es un problema mundial, ya que en la actualidad este virus es uno de los agentes transmitidos por vía sexual más frecuentes en el mundo. Según estimaciones de 2012, había 417 millones de personas infectadas en todo el mundo. La prevalencia estimada de la infección por VHS-2 era más elevada en África (31,5%), seguida del continente americano (14,4%). También se ha evidenciado que su prevalencia aumenta con la edad, pese a que el mayor número de infecciones se produce en

adolescentes. Entre 2005 y 2010, la seroprevalencia del VHS-2 en los Estados Unidos era de aproximadamente del 16% entre los pacientes de 14 a 49 años (12,13).

La atención se ha enfocado en los últimos años al VHS-2 al identificarlo como un cofactor de la infección de VIH, y por consiguiente se ha supuesto que el tratamiento del VHS-2 pudiese tener un rol en las estrategias de prevención del VIH (56). La OMS ha publicado recientemente nuevas guías para el manejo sindrómico de las úlceras genitales, las cuales recomiendan tratamiento antiviral para herpes en escenarios con alta prevalencia de VHS-2 (57).

En los países desarrollados su importancia radica en el papel potencial de facilitación de la transmisión del VIH. Este virus es altamente prevalente en las regiones donde existen epidemias importantes de VIH (58). La infección se incrementa con la edad de una forma marcada, llegando a valores de hasta 70% o más, en mujeres adultas en algunos sitios de África. Las úlceras genitales incrementan el potencial infeccioso de los sujetos VIH positivos y la susceptibilidad de los sujetos seronegativos al VIH. Existe un efecto recíproco entre la inmunodepresión que causa el VIH determinando la exacerbación de los síntomas por el VHS-2, así como con el incremento de la capacidad infectante y de diseminación en los pacientes VIH positivos que presentan una infección concomitante por VHS-2 (59). Los últimos datos sugieren que VHS-2 podría ser responsable en una proporción sustancial de las nuevas infecciones por VIH en algunas partes de África (58).

El herpes genital afecta a millones de personas en el mundo, y se estima que su prevalencia va en aumento, concordante con la epidemia del SIDA. Estudios serológicos indican que las tasas de seroprevalencia de las infecciones por el VHS-2 en la población general varían dramáticamente entre los países, desde el 22% en EE.UU., al 4% en España y el 8% en Inglaterra, siendo calificada como una de las enfermedades de transmisión sexual más comunes (60).

Según las estimaciones de 2012, existen 267 millones de mujeres infectadas frente a 150 millones de hombres, respectivamente, por lo que la prevalencia del VHS-2 es claramente mayor en mujeres que en hombres. Ello respondería a que la transmisión sexual del VHS se vería más fácilmente vehiculizada de hombres a mujeres que de mujeres a hombres (11). Así como la infección es más frecuente en las mujeres que en los hombre, también hay evidencia de mayor afectación por lo general entre personas de bajo nivel socioeconómico (60). La incidencia de mujeres infectadas por el VHS-2 asintomáticas detectadas por seroprevalencia positiva en consultorio de control prenatal también varía: 8% en Japón, 14% en Australia, 14% a 19% en Suecia, 40% en mujeres de raza negra con bajo estatus económico en EE.UU.; y en homosexuales (65%), prostitutas (57%) y en consultorios antivenéreos (40%) en Australia.

En todas las edades la incidencia más alta de infectadas por el VHS-2 se aprecian entre las mujeres negras, divorciadas, con antecedentes de infección por gonococo, de bajo nivel económico e hispanas; 17% a 30% en la clase media alta.

Entre los factores predisponentes o de riesgo que favorecen la infección con VHS-2 destacan:

- Sexo: Es más frecuente entre las mujeres que entre los hombres.
- Raza: Más frecuente en la raza negra que en la blanca.
- Estado civil: Más frecuente en los divorciados que entre los solteros o casados.

-Lugar de residencia: Más frecuente en las grandes ciudades que en las pequeñas poblaciones.

-Número de parejas sexuales: A mayor número de parejas sexuales, mayor riesgo de infección. Un individuo con 10 parejas sexuales a lo largo de su vida alcanza una tasa del 50%. La prevalencia de VHS es mayor en mujeres VIH positivo.

Según un estudio de Fanfair y cols. (14) que evaluó a 7293 pacientes, la seroprevalencia aumentó con la edad y el número de parejas sexuales, y fue mayor entre las mujeres en comparación con los hombres (21% versus 12%).

En España, al igual que en otros países de Europa mediterránea, la prevalencia de la infección por VHS-2 en la población general se sitúa en torno al 5-10% y alcanza el 25-40% cuando se considera únicamente a individuos atendidos en clínicas de ITS (15). En estudios prospectivos realizados en poblaciones sexualmente activas, tales como mujeres embarazadas y personas que acuden a clínicas de ITS, la proporción de seroconversión del VHS1 fue del 1-4% por cada 100 persona-año y para el VHS-2 del 2-6%. En los pacientes atendidos en clínicas de ITS oscila entre el 13% en varones y el 22% en mujeres en Sevilla, y el 12% y 30% respectivamente en Asturias y Madrid. Estos datos sugieren que la circulación del virus parece estar restringida a ciertos grupos de riesgo como los pacientes atendidos en dichas clínicas.

Las diferencias entre los estudios prospectivos y retrospectivos sugieren que muchos contagios son sólo levemente sintomáticos y no llevan a las personas a acudir a recibir atención sanitaria. Muchas de las personas que contraen la infección genital de forma subclínica presentan reactivación sintomática en el seguimiento (16). La infección previa por VHS-1 no parece afectar la tasa de adquisición de VHS-2 (17).

En cuanto a la transmisión vertical, la frecuencia de infección por VHS-2 durante el embarazo es de aproximadamente del 1%. La transmisión neonatal se realiza con frecuencia a partir de las mucosas genitales de la madre en el momento de la expulsión del feto por el canal del parto. Más raramente el feto es infectado por vía transplacentaria o amniótica (61). El VHS-1 se relaciona con el 95% de los casos de encefalitis, mientras que al VHS-2 se le adjudica el 0.5 % al 3% de los casos (61,62).

1.9 VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA

La OMS desarrolla normas y pautas mundiales para tratar y prevenir las ITS, fortalece los sistemas de vigilancia y seguimiento, incluidos los relativos a la gonorrea farmacorresistente, y dirige el establecimiento del programa mundial de investigaciones sobre ITS.

La labor de la Organización se rige por la «Estrategia mundial de prevención y control de las infecciones de transmisión sexual, 2016-2021», adoptada por la Asamblea Mundial de la Salud en 2016, y la «Estrategia Mundial del Secretario General de las Naciones Unidas para la Salud de la Mujer, del Niño y el Adolescente», de 2015, que destaca la necesidad de

adoptar un conjunto integral de intervenciones esenciales, incluida la información y los servicios de prevención del VIH y otras infecciones de transmisión sexual.

La 69.^a Asamblea Mundial de la Salud adoptó estrategias mundiales del sector de la salud para el periodo 2016-2021 con el fin de hacer frente al VIH, a las hepatitis víricas y las ITS.

En Europa se estima un aumento constante de las ITS desde la última década, sin embargo el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC) no establece la vigilancia epidemiológica para la infección por virus herpes simplex, lo que dificulta el estudio del alcance del herpes genital a nivel europeo.

En España la vigilancia de enfermedades transmisibles está regulada legislativamente (63). A esta norma se añaden las Decisiones de la Unión Europea (64) y el Reglamento Sanitario Internacional de la Organización Mundial de la Salud (65). La vigilancia de enfermedades transmisibles en la Unión Europea está coordinada por el ECDC (66).

La vigilancia epidemiológica de las ITS se realiza a través de diferentes organismos:

1. La vigilancia se sustenta en la actividad de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) que gestiona el Centro Nacional de Epidemiología (CNE). La RENAVE articula la vigilancia integrando la notificación y la investigación epidemiológica de casos de enfermedades transmisibles, de brotes o de microorganismos.

Se lleva a cabo la notificación, investigación, procesamiento y difusión de las siguientes ITS: VHB, VHC, infección gonocócica, infección por *Chlamydia trachomatis*, infección por VIH y SIDA, Linfogranuloma venéreo, sífilis y sífilis congénita. Sin embargo, no se tiene en consideración el estudio del herpes genital. La tendencia creciente de las ITS declaradas a la RENAVE se mantiene desde el año 2000.

2. Articulando a la RENAVE se encuentra el Sistema de Información Microbiológica Nacional. El SIM recoge información sobre patología infecciosa confirmada por el laboratorio con el objetivo de aportar información específica para la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Este sistema contempla la recogida de información de 35 microorganismos con criterios de notificación estandarizados para ser utilizados por los participantes de la RENAVE, dentro de los cuales se encuentra tipificado el herpes simplex; donde desde 1999 hasta 2016 se ha producido un aumento de 44 infecciones genitales por VHS a 902 infecciones notificadas (18).

En Andalucía coexisten tres sistemas de información con los que se puede analizar la situación de las ITS desde diferentes sistemas de recogida de datos (16):

1. RedAlerta: se trata de un sistema de información para las enfermedades de declaración obligatoria (EDO) y otras alertas de Salud Pública de la Consejería de Salud. A esta aplicación se accede desde las unidades de medicina preventiva de los hospitales, los distritos de atención primaria, las delegaciones provinciales y los

servicios centrales del SAS. Actualmente existen 600 usuarios, de los cuales 200 hacen uso intensivo de ella. A través de RedAlerta se obtiene información de los casos declarados de sífilis, gonorrea, infección por clamidias y herpes genital. Esta aplicación esta activa desde 2003, si bien previamente existía otro sistema informático que recogía este tipo de información desde 1997.

2. SIMAN: es un sistema de información de la Consejería de Salud que recoge las características de los agentes circulantes detectados por los laboratorios de microbiología. Participan siete laboratorios, que graban en una aplicación los aislamientos de microorganismos acordados en el protocolo de actuación y enviándolos semanalmente a la Consejería.

3. C.M.B.D.: Conjunto mínimo básico de datos: este sistema de información recoge un conjunto de variables relacionadas con el proceso de hospitalización y de alta. Las enfermedades que causan el ingreso y algunas intervenciones diagnosticas y terapéuticas se codifican siguiendo la clasificación CIE-9 y ocupan varios campos, según se trate de cuestiones principales o secundarias. Recoge también unos datos administrativos básicos y los relacionados con la institución hospitalaria donde se produce el ingreso.

En Andalucía la atención clínica específica de las ITS se lleva a cabo en los Centros de ITS, constituidos a partir del año 1989 y cuya misión consiste en dar cobertura sanitaria a toda persona con sospecha de infección de transmisión sexual y a determinados colectivos que presentan especial riesgo de contraer estas enfermedades. La atención es llevada a cabo por personal especializado. Entre sus objetivos destacan el control, tratamiento y seguimiento de pacientes y contactos, así como la educación para la salud.

En Sevilla, el Centro de Diagnóstico y Prevención de Infecciones de Transmisión Sexual, actualmente ubicado en el Hospital Duques del Infantado, funciona como Dispositivo de Apoyo de Atención Primaria de ámbito provincial y es el centro de referencia provincial para la cobertura de las ITS. En su memoria anual de 2017 estudia la magnitud de las ITS más frecuentes, siendo la infección por VPH la ITS más frecuente, y el herpes genital la quinta ITS en frecuencia precediendo al VIH.

- Infección por el virus del papiloma humano (36,4%).
- Infección por *Chlamydia trachomatis* (10,6%).
- Infección gonocócica (7,4%).
- Sífilis (4,5%).
- Infección por el virus del herpes simplex (3,9%).
- VIH (0,4%).

1.10 CUADRO CLÍNICO

Desde el punto de vista clínico la infección por VHS puede describirse según:

- Lugar de la infección: Anogenital u orolabial.
- Forma clínica: Sintomática o asintomática.
- Estadio de la infección: Primoinfección o recidiva.
- Estado inmunológico previo: Primaria o no primaria (infección normalmente en otro lugar) (67).

La infección inicial por el herpes genital es a menudo asintomática. La primoinfección herpética sintomática se presenta generalmente una semana después del contacto con el virus, aunque puede presentarse en un periodo comprendido entre el 2º día y las 3 semanas después del contacto. Pródromos en forma de hipostesias o disestesias (prurito, sensación de quemazón, dolor, etc.) aparecen entre 12 y 24 horas antes de la aparición de las lesiones cutáneas y mucosas. Como no hay inmunidad previa, los signos clínicos iniciales habituales y síntomas consisten en la aparición de pápulas y vesículas que evolucionan rápidamente hacia numerosas erosiones intensamente dolorosas, úlceras de contornos policíclicos generalmente rodeadas por un halo eritematoso. Las lesiones genitales están generalmente acompañada de dolorosas adenopatías inguinales y, en ocasiones, por síntomas sistémicos como fiebre y mialgias. La primoinfección sintomática es más frecuente en mujeres, acompañándose de una clínica más grave e intensa que en los hombres. Las lesiones normalmente curan espontáneamente en menos de cuatro semanas si no se tratan. El riesgo de infección persiste hasta que las lesiones hayan desaparecido por completo (67).

1.10.1 FORMAS CLÍNICAS

1.10.1.1 INFECCIÓN ASINTOMÁTICA

Es la que padece una persona que carece de historia, signos o síntomas de la enfermedad pero el virus está presente en la superficie de la piel o mucosa. La transmisión asintomática es posible desde infecciones orales o genitales. La seropositividad al VHS-1 usualmente representa la infección herpética oral/labial y al VHS-2 la infección anogenital. Es la forma más frecuente y la detección de anticuerpos frente a cualquiera de los dos tipos de VHS es el único método práctico para identificar a estos pacientes. Aproximadamente, el 20% de los pacientes con anticuerpos frente al VHS-2 son verdaderamente asintomáticos o tienen lesiones en localizaciones imposibles de observar. El 60% restante poseen lesiones que no son reconocidas como tales por el propio paciente o por el médico que le atiende (67).

1.10.1.2 INFECCIÓN SINTOMÁTICA

La replicación activa del virus se manifiesta por las lesiones y síntomas característicos. Si es la primera vez que presenta esta sintomatología se clasifica como primer episodio. Dependiendo del estado inmunológico del paciente, se subdividen en primoinfección herpética si en el momento de la enfermedad no se detectan anticuerpos frente a ninguno de los dos tipos de VHS, e infección inicial no primaria o primer episodio no primario cuando

sí existen anticuerpos frente a uno o ambos tipos. Si el paciente ha sufrido anteriormente al menos un brote similar, se dice que estamos ante una recidiva o recurrencia. Las lesiones clínicamente evidentes están precedidas por una etapa prodrómica en el 90,6% de los pacientes en el 59,1% de los episodios que preceden habitualmente entre 2 y 24 horas a la aparición de las lesiones. Durante esta fase el virus está ya presente en la superficie de la piel o mucosa (67).

Los primeros síntomas (prodrómicos) que suelen producirse son:

- Escozor o picor en la parte genital o anal.
- Síntomas similares a los de la gripe, incluida la fiebre.
- Linfadenopatías en la zona genital.
- Dolor en las piernas, región glútea o genital.
- Flujo vaginal anómalo (67).

Al cabo de algunos días, las lesiones se manifiestan en aquellas partes por las que ha entrado el virus en el organismo, como puede ser la boca, pene o vagina. Las lesiones también se pueden encontrar en el cérvix o en la uretra. Se trata de pequeñas ampollas de color rojizo que se pueden convertir en ampollas más importantes, exulceraciones o heridas abiertas (úlceras) que sangran. Al cabo de unos días, se forma la costra y curan.

Síntomas locales:

- Inicialmente, sensación de calor, picor y color rosado.
- Vesículas dolorosas llenas de fluido en el área genital o rectal.
- Ulceración cervical en el 90% de las primoinfecciones.
- Pequeñas ampollas que confluyen para formar una ampolla de mayor tamaño.
- Costras amarillentas formadas por ampollas rotas al inicio de la fase de curación.
- Linfadenopatía inguinal.
- Disuria.
- Tenesmo vesical.
- Aumento en la frecuencia y urgencia miccional.
- Dispareunia.
- Incontinencia urinaria.
- Úlceras genitales.

En mujeres puede producirse un cuadro clínico de vulvovaginitis con fiebre, compromiso del estado general, linfadenopatías y disuria. Las vesículas pueden desarrollarse en vulva, cérvix, uretra, vagina, piel perianal, glúteo, muslos y periné. Puede haber edema perineal y de labios mayores y menores. Las vesículas evolucionan a costras que curan sin dejar cicatriz. La duración del cuadro clínico es de 2 a 3 semanas, tiempo en que se produce la epitelización de las lesiones. Las mujeres tienen una primoinfección más grave y una mayor tasa de complicaciones que el hombre, entre las que destacan un síndrome de retención urinaria por radiculomielitis sacra (10% a 15%), meningitis aséptica (hasta en un 25%) y neuralgia (67).

Los hombres desarrollan un cuadro agudo con fiebre, edema genital, linfadenopatías, vesículas y úlceras en glande, prepucio, escroto o piel. La presencia de uretritis es menos frecuente y la duración del cuadro es menor que en mujeres. También puede existir extensión extragenital. En homosexuales puede presentarse clínicamente como una infección perianal que asocia proctitis. Las complicaciones no suelen ser frecuentes.

Otras manifestaciones clínicas sistémicas más tardías pueden ser cefalea, mialgias y anorexia.

Es necesario hacer el diagnóstico diferencial con otras ITS cuyas úlceras suelen ser menos dolorosas, como en el caso de la sífilis, el linfogranuloma venéreo o el granuloma inguinal, o igualmente dolorosas como el chancroide. Otras entidades no infecciosas que también se presentan con úlceras genitales son la enfermedad de Behçet, las neoplasias vulvovaginales y las úlceras medicamentosas. Con menor frecuencia, y más característicamente en inmunocomprometidos, puede presentarse en forma de lesiones hipertróficas, debiéndose hacer el diagnóstico diferencial con las infecciones por el virus del papiloma humano (VPH), también de adquisición sexual, o con neoplasias.

1.10.2 ESTADIO DE LA INFECCIÓN

1.10.2.1 INFECCIÓN INICIAL O PRIMOINFECCIÓN

La primoinfección por VHS-1 cursa frecuentemente de forma inadvertida. Puede manifestarse como faringitis o como una gingivoestomatitis con o sin aparición de vesículas. Estas manifestaciones se acompañan habitualmente de adenopatías cervicales dolorosas (68).

La primoinfección por VHS-2 puede manifestarse bajo forma de vesículas y/o ulceraciones. Puede haber síntomas locales y sistémicos como los ya descritos en el epígrafe anterior. Puede haber más de una generación de lesiones en la primoinfección debido a la ausencia de inmunidad al virus (68).

1.10.2.2 INFECCIÓN RECIDIVANTE

El espectro de la enfermedad recurrente varía desde la infección asintomática a intensos síntomas y manifestaciones.

El VHS-2 ocasiona una media de cuatro episodios al año, el VHS-1 un episodio al año. El 90% de portadores de VHS-2 presentan al menos un episodio al año. A partir del tercer año disminuyen la frecuencia de los episodios (69).

En un mismo sujeto, el herpes recurrente se manifiesta prácticamente siempre en la misma zona. En la recidiva del cuadro herpético puede haber un pródromo caracterizado por dolor localizado, ardor, tensión, adenopatías, fiebre, anorexia, cefalea o compromiso del estado general leve. El 75% de estos pródromos progresa hacia la etapa vesicular que cura sin

cicatriz en el plazo de siete a diez días. La carga viral excretada es menor y sólo dura tres a cinco días en comparación a las tres semanas de la primoinfección. El promedio de recurrencias en sintomáticos es de cuatro por año. Los pacientes con primoinfección más grave recurren más. Las lesiones genitales por VHS-1 recidivan menos, y no se ha demostrado excreción asintomática (3,55).

En mujeres embarazadas una recurrencia de herpes genital puede interpretarse como una primoinfección, ya que la inmunosupresión relativa al embarazo puede determinar una recidiva en mujeres seropositivas previamente asintomáticas. La tasa de infección neonatal en una primoinfección materna durante el parto es de 20 a 50%, en una recurrencia de un 5%, y durante una excreción asintomática de un 1% (39).

Los pacientes inmunodeprimidos con frecuencia desarrollan recurrencias más frecuentes, infecciones más graves con compromiso de áreas más extensas, pudiendo desarrollar úlceras grandes, necróticas, e incluso hiperqueratósicas, que tienden a la cronicidad. En éstas úlceras se han aislado cepas de VHS-2 resistentes al aciclovir. Las lesiones herpéticas no curan con cicatrices, de ahí que la presencia de úlceras de crecimiento rápido deba hacer pensar en la posibilidad de una coinfección con VIH (44).

Las reactivaciones se producen en la mayoría de las ocasiones tras acontecimientos concretos, como exposición a rayos ultravioletas, infecciones bacterianas, cambios hormonales (herpes catamenial), estrés (43), etc.

El diagnóstico de un herpes genital recidivante es un desafío ya que presenta una corta duración y permite una media de menos de cinco días para poder realizar el cultivo viral. Además, la mayoría de los pacientes presentan un cultivo viral falsamente negativo por toma inadecuada de la muestra. La PCR es más sensible pero presenta una disponibilidad más limitada. La mayoría (91%) de pacientes con herpes genital recurrente no son conocedores de su diagnóstico. Sin embargo, una proporción importante (60-75%) son mal diagnosticados de otras patologías urogenitales. Otras pacientes son diagnosticados de forma errónea de herpes genital.

Entre los signos y síntomas que podrían inducir a un diagnóstico erróneo de herpes genital destacan los siguientes:

- Vaginitis.
- Alergias o reacciones atípicas al papel higiénico, compresas, jabones, preservativos, rasurados o sustancias depiladoras.
- Relaciones sexuales (lubricantes, frecuencia, sequedad).
- Irritaciones por prendas ajustadas.
- Infecciones del tracto urinario.
- Hemorroides o fisuras anales (70).

1.10.3 FORMAS CLÍNICAS GRAVES

En individuos inmunocomprometidos aumenta tanto la frecuencia como la gravedad de las recurrencias, con un mayor riesgo de diseminación que puede afectar a los pulmones o al tracto gastrointestinal.

La infección por herpes supone un problema de especial gravedad en las personas inmunodeprimidas, (pacientes con infección por VIH, especialmente aquellos con recuento de linfocitos T CD4 inferiores a 200 células/mm³, pacientes en tratamiento con quimioterapia, radioterapia, o que estén tomando dosis elevadas de corticoides).

Presentan un riesgo elevado de recurrencias graves que pueden afectar a la mucosa genital y perianal, esófago (esofagitis herpética), colon, retina (queratitis herpética), árbol bronquial, infección persistente de la piel y mucosas, hepatitis herpética y encefalitis (71).

1.10.3.1 HERPES OCULAR

A pesar de ser infrecuente, la queratitis herpética constituye una causa importante de ceguera debido a sus recidivas, que se presentan en forma de lesiones dendríticas corneales con disminución de sensibilidad de la misma, dolor, conjuntivitis y visión borrosa. La necrosis aguda retiniana se produce con más frecuencia por el VVZ, aunque también por el VHS-1 y VHS-2, pudiendo asociarse a encefalitis, especialmente en individuos con infección por el VIH o embarazadas (72). En neonatos está descrita la coriorretinitis herpética. Con mayor frecuencia pero con menor morbilidad se encuentra la conjuntivitis y blefaritis herpéticas, que suelen cursar esencialmente en forma de recidivas, a menudo unilaterales. Las lesiones son el resultado de la acción propia del virus y los fenómenos inflamatorios acompañantes, que pueden afectar a la vascularización de la cornea, producir fibrosis de la misma, y como consecuencia pérdida de la visión.

1.10.3.2 ENCEFALITIS HERPÉTICA

Debido al tropismo por las células nerviosas, el VHS puede producir una gran variedad de lesiones neurológicas. La encefalitis herpética se trata de una manifestación de reactivación, más frecuente en los adultos. Los dos serotipos de herpes simplex pueden estar implicados. Se caracteriza por la aparición súbita de fiebre, cefaleas, somnolencia, alteración del nivel de conciencia y desorientación. En ocasiones asocia crisis comiciales o incluso afectación focal neurológica, pudiendo ser causa de parálisis de Bell (73).

El diagnóstico precoz se basa en el electroencefalograma que muestra ciclos de ondas lentas focales en región temporal de forma unilateral. El líquido cefalorraquídeo (LCR) puede ser ligeramente hemorrágico, lo que la diferencia de otras encefalitis, y muestra una linfocitosis moderada con proteinorraquia variable y una síntesis precoz de interferón alfa. Su diagnóstico precoz es de especial relevancia, ya que se trata de una de las pocas infecciones víricas del sistema nervioso central (SNC) que pueden beneficiarse de una pronta terapia con antivirales. Un tratamiento precoz podría ser eficaz para detener la evolución de las lesiones necrotizantes y condicionar el pronóstico vital y funcional (74).

También se ha asociado a meningitis, disfunción autonómica, mielitis transversa, meningitis recurrente benigna (Mollaret) e incluso con el desarrollo de deterioro cognitivo asociado a infección herpética (75).

1.10.3.3 HEPATITIS

En neonatos, pacientes en tratamiento inmunosupresor, mujeres embarazadas y pacientes con infección por el VIH está descrita la hepatitis fulminante por los VHS-1 y VHS-2, que puede presentar un desenlace fatal si no se trata precozmente con antivíricos. Se presenta mayoritariamente con fiebre, datos de disfunción hepatocelular (coagulopatía), hiporexia, dolor abdominal y leucopenia, pudiendo afectar también a otras regiones gastrointestinales. Puede precisar de biopsia hepática para su confirmación (76,77).

1.10.3.4 INFECCIONES RESPIRATORIAS

La neumonitis por VHS-1 está descrita fundamentalmente en inmunodeprimidos y rara vez en inmunocompetentes, pudiendo conducir a cuadros graves respiratorios que precisen ventilación mecánica e incluso a desenlaces fatales. Los niños pueden desarrollar epiglotitis o laringitis con mayor frecuencia y menor gravedad, pudiendo resolverse espontáneamente en dos semanas sin tratamiento específico (78).

1.10.3.5 HERPES NEONATAL

La infección por VHS puede ocasionar parto pretérmino y aborto pero el cuadro más significativo es la infección neonatal. En los últimos 30 años ha habido importantes avances en el diagnóstico y tratamiento de la infección neonatal por VHS. La mortalidad en los pacientes con enfermedad diseminada ha descendido de 85% al 29%, y en aquellos pacientes con afectación del sistema nervioso central (SNC) ha disminuido del 50% al 4%. La morbilidad ha mejorado de una forma más modesta, los pacientes con enfermedad diseminada que tienen al cabo de un año un desarrollo normal se han incrementado de un 50% a un 83%. Mientras que la proporción de pacientes con morbilidad neurológica ha permanecido estable a lo largo de estas tres últimas décadas. Aunque en un futuro se desarrollaran nuevos tratamientos terapéuticos, las medidas actuales para una mejoría en los pacientes con esta devastadora enfermedad recaen en alcanzar el máximo conocimiento de la infección y enfermedad neonatal por VHS (79), a destacar el diagnóstico precoz con PCR que se puede realizar a los neonatos (80). Esta poderosa herramienta diagnóstica ha mejorado la capacidad para realizar un correcto diagnóstico sobre todo en aquellos pacientes que no presentan una clínica manifiesta típica de la enfermedad como las vesículas en la piel, contribuyendo a realizar un tratamiento específico orientado lo antes posible.

De todas las infecciones producidas por Herpesviridae, la infección neonatal por VHS es la más fácil de prevenir y tratar porque es adquirida en la mayoría de las ocasiones en el momento del parto, y no en los primeras semanas de la gestación (79). Habitualmente la transmisión del virus se realiza en el período perinatal. La vía transplacentaria podría ser una de las responsables, pero la mayor parte de las veces el virus presente en el tracto genital de la madre se transmite al feto durante el trabajo de parto. Es poco frecuente, pero más grave para la descendencia la primoinfección materna, dada la falta de anticuerpos anti VHS en el feto.

Se estima que la incidencia de herpes neonatal ha variado de 1 entre 3.000 a 1 entre 20.000 nacidos vivos. Mientras que se han observado fluctuaciones en la incidencia de enfermedad neonatal por VHS (81), la tasa actual de incidencia es aproximadamente de 1 entre 3.200 partos (61). De todas formas, las infecciones neonatales por VHS siguen siendo mucho menos frecuentes de lo que son las infecciones genitales en la población adulta. En EE.UU., con aproximadamente 4 millones de nacimientos al año, se estiman anualmente unos 1.500 casos de infección neonatal por VHS (79).

La enfermedad puede ser adquirida por el recién nacido en tres momentos diferentes de tiempo: intrauterina, periparto y postparto. Para la inmensa mayoría, aproximadamente el 85%, el momento del contagio se produce durante el parto. Un 10% adicional de los neonatos infectados adquieren el virus postparto, y el 5% restante son infectados por VHS durante su gestación en el útero. Las infecciones adquiridas durante el parto y postparto se pueden clasificar en localizadas en piel, ojos y/o boca, encefalitis con/sin afectación de tegumento cutáneo e infección diseminada con compromiso de múltiples órganos. Esta clasificación sistémica conlleva un valor predictivo de morbilidad y mortalidad añadido (82,83), pues los pacientes con enfermedad diseminada o afectación de tegumento cutáneo generalmente reciben tratamiento médico en los 10-12 primeros días de vida, mientras que los neonatos con afectación neurológica de media reciben tratamiento más tardíamente, a los 16-19 días de vida (83).

La infección intrauterina por VHS ocurre en aproximadamente en 1 de cada 300.000 partos (84). Típicamente los niños afectados presentan una triada clínica con manifestaciones cutáneas (cicatrices, lesiones activas, hipo-hiperpigmentación, aplasia cutis, y/o un exantema eritematoso macular), oftalmológicas (microoftalmia, displasia de retina, atrofia óptica, y/o coriorretinitis), y neurológica (microcefalia, encefalomalacia, hidroencefalia, y/o calcificaciones intracraneales).

Históricamente, las infecciones diseminadas por VHS han acontecido entre un medio a dos tercios de todos los niños con herpes neonatal. Sin embargo, esta estimación se ha reducido al 25% desde el desarrollo y la utilización de la terapia antiviral. La encefalitis es un síntoma común en la forma diseminada, ocurriendo entre el 60-75% de los niños. Pese a que la presencia de un rash vesicular puede ayudar mucho al diagnóstico de la enfermedad, solo el 20% de los neonatos con enfermedad diseminada desarrollan vesículas cutáneas en el transcurso de la enfermedad (83). Los procesos relacionados con la enfermedad diseminada que más riesgo de mortalidad conllevan son una grave coagulopatía, disfunción hepática y afectación pulmonar.

En casi un tercio de todos los neonatos con infección por VHS se describe afectación del SNC (con o sin afectación cutánea). Las manifestaciones clínicas de afectación neurológicas incluyen convulsiones (focales y generalizadas), letargia, irritabilidad, fontanelas hinchadas, fluctuación en la temperatura corporal y mala alimentación. Entre el 60-70% de los bebés con afectación neurológica presentan en algún momento de la enfermedad vesículas cutáneas (83). En los niños con enfermedad del SNC, la mortalidad es normalmente causada por una devastadora destrucción del cerebro, resultando en una disfunción neurológica y autonómica aguda.

La afectación cutánea se ha descrito históricamente en un 18% de todos los casos con enfermedad neonatal por VHS. Con la introducción de la terapia antiviral precoz, esta frecuencia ha aumentado aproximadamente un 45%. La detección automática de PCR en sangre de pacientes con herpes neonatal probablemente demostrara que esta clasificación de la enfermedad es en realidad diferentes espectros de la misma enfermedad, mostrando las manifestaciones cutáneas una diseminación mas limitada sin afectación visceral.

Se ha informado de un importante retardo del crecimiento fetal intrauterino en mujeres con primoinfección por VHS. La infección materna primaria antes de las 20 semanas de la gestación se asoció con aborto espontáneo en alrededor del 25% de las mujeres infectadas.

Las mejoras en la mortalidad y morbilidad conseguidas con el uso de altas dosis de aciclovir apoyan el uso intravenoso de 60 mg/kg/días de aciclovir dividido en tres dosis (83,85). La dosis de aciclovir intravenoso puede tener que ser aumentada en caso de niños prematuros, basándonos en el aclaramiento de creatinina. La duración del tratamiento es de 21 días para pacientes con enfermedad diseminada o afectación neurológica, y 14 días para pacientes con infección por VHS con afectación cutánea (85). En todos los pacientes con afectación neurológica por VHS se debe repetir una punción lumbar al finalizar el tratamiento intravenoso para determinar que la PCR es negativa. En aquellos niños donde la PCR continúe positiva deben continuar con tratamiento intravenoso antiviral hasta conseguir negativizar la PCR (80,83). La primera aparente toxicidad asociada con el uso intravenoso de aciclovir es la neutropenia, siendo descrita en aproximadamente 1/5 de los pacientes con recuento absoluto de neutrófilos menor o igual a 1.000/microlitro (82). Aunque la neutropenia se resuelve sola continuando con el tratamiento o bien con su interrupción, es prudente monitorizar el recuento de neutrófilos al menos dos veces por semana durante el transcurso del tratamiento intravenoso con antivirales, considerando disminuir la dosis o administrar factor estimulador de la colonia de granulocitos si el recuento absoluto de neutrófilos permanece por debajo de 500/microlitro durante un periodo prolongado de tiempo (82).

1.11 CÁNCER DE CÉRVIX Y HERPES GENITAL

El cáncer de cérvix es el segundo cáncer más frecuente en mujeres en el mundo; y a pesar de los conocimientos sobre sus factores etiológicos y su patogenia, su incidencia aumenta rápidamente de forma global. La infección por VPH (al menos uno de los 15 genotipos de VPH carcinogénicos) es el principal factor etiológico para la neoplasia cervical invasiva y pre-invasiva. Estudios recientes sugieren que la infección por VPH es necesaria para el desarrollo del cáncer de cérvix invasivo.

La infección por VHS-2 fue considerada al principio como un posible agente causal de cáncer de cérvix en la década de los 60 y 70. Aquellas hipótesis iniciales acerca de la evidencia epidemiológica que relacionaba la infección por VHS-2 como potencial factor etiológico del cáncer cervical invasivo estaba basada en datos que comparaban la seropositividad de VHS-2 entre casos y controles sin tener en cuenta correctamente la

infección VPH. Posteriores estudios aclararon la verdadera etiología infecciosa del VPH (86).

Múltiples estudios centrados en el estudio de mujeres con cáncer de cérvix VPH+ y VHS-2+ han sugerido que la infección genital por VHS-2 actuaría en sinergismo con la infección por VPH para incrementar moderadamente el riesgo de desarrollar un cáncer invasivo (87). La asociación entre la presencia de anticuerpos positivos VHS-2 en suero y cáncer de cérvix invasivo ha sido demostrada de forma constante tanto en el carcinoma escamoso como en el adenoescamoso. La seropositividad de VHS-2 fue un marcador fiable del comportamiento sexual en el pasado (87,88), y este hecho ha sido un factor de confusión a la hora de estudiar la relación entre ambas variables al poder ser considerado como un efecto residual de una infección pasada de VPH o de otra ITS previa. En contraposición anticuerpos contra VHS-1 no se han asociado con un riesgo mayor de carcinoma escamoso invasivo. La asociación entre VHS-2 y cáncer invasivo es más fuerte en países donde la seroprevalencia de VHS-2 es menor al 10% entre las mujeres control (como por ejemplo en España y Filipinas), en comparación con otros países donde la prevalencia de VHS-2 es mayor del 40% como en Colombia o Brasil (87).

EL VHS-2 puede infectar el epitelio escamoso cervical, de la misma manera que lo hace el VPH, donde se desarrolla el cáncer de cuello uterino. Se ha estimado un 70-90% de cervicitis herpéticas en la primoinfección por VHS-2 y en un 12-20% en los episodios recurrentes con lesiones en genitales externos (89). Las lesiones herpéticas ulcerativas podrían ser cofactores del VPH facilitando el acceso del mismo al estrato basal del epitelio. Además, la respuesta inflamatoria inducida por la infección herpética podría interferir con el sistema inmune produciendo una respuesta inmune celular no efectiva suprimiendo los linfocitos Th (90), o bien elevando el riesgo de carcinogénesis debido al aumento de producción de óxido nítrico que dañaría el ADN celular en las células infectadas por VPH (91). La infección por VHS-2 podría también aumentar el riesgo de que una infección por un VPH oncogénico progrese hacia neoplasia favoreciendo la replicación y la integración del VPH en las secuencias de ADN de las células infectadas (92). Pese a que ni el ADN ni las proteínas del VHS hayan sido encontradas de forma constante en los tumores cervicales, es posible que el VHS actúe sobre el ADN de la célula huésped como un mecanismo gatillo (87). Se necesitan estudios in vitro futuros para determinar hasta que nivel la infección por VHS-2 aumenta la carga viral del VPH o bien transforma las células cervicales infectadas por VPH de alto riesgo.

Las estrategias de evasión de la inmunidad del huésped son cruciales para facilitar la infección patógena y su persistencia, constituyendo uno de los principales mecanismos del VHS la regulación a la baja mediada del Inhibidor de Proteasas Secretos de Leucocitos (SLPI) (93). SLPI que es ubicuo en los fluidos del cuerpo, es conocido por sus propiedades antimicrobianas, antiinflamatorias y antiproteasas. También constituye el ligando celular natural para la Anexina A2t, que es el receptor celular predilecto para la internalización e infección del VPH. Al reducirse los niveles de proteína SLPI después de una infección por VHS-2, se facilitaría la interacción de VPH con A2t, resultando en una mejor internalización e infección del queratinocito por VPH. Se ha demostrado un significativo aumento de la internalización de VPH en las células epiteliales previamente infectadas con VHS-2 en comparación con los cultivos celulares VHS negativos. Restaurando las concentraciones de

SLPI añadiendo SLPI recombinante humano a los cultivos celulares infectados por VHS-2, la infección por VPH decrece confirmando el papel protector de SLPI contra la infección de VPH. Existe por tanto una clara contribución del VHS-2 para aumentar la susceptibilidad del individuo a la infección por VPH. Las reactivaciones y reinfecciones intermitentes de VHS-2 crearían el perfecto microambiente con niveles anormalmente bajos de SLPI favoreciendo que VPH infecte y persista en el epitelio cervical, esto fija las bases para futuras alternativas terapéuticas basadas en SLPI contra VPH como una estrategia de prevención del cáncer de cérvix (93).

Como conclusión, los estudios realizados hasta la fecha sugieren que la infección por VHS-2 actúa conjuntamente con la infección por VPH aumentando el riesgo de desarrollar cáncer de cérvix invasivo, siendo el VHS-2 un cofactor claro. El efecto del VHS-2 por si mismo en el desarrollo del cáncer de cérvix es leve en comparación con la gran asociación que presenta el VPH. Uno de los meta-análisis más recientes y extensos realizados concluye que no existe evidencia epidemiológica de que la infección por VHS-2 tenga un efecto perjudicial sobre el cáncer de cuello uterino (94). Se requerirán estudios futuros para determinar en que eslabón exacto de la patogénesis del cáncer de cérvix, la infección por VHS-2 es un pilar relevante.

Gracias al *screening* sobre la población general femenina de cáncer de cérvix ha decrecido su incidencia y mortalidad en últimos años. La guía de la Sociedad Americana de Cáncer (ACS) para la detección temprana del cáncer de cuello uterino ha sido actualizada por última vez en 2002, y por primera vez se incluía entre las recomendaciones citologías líquidas y detección del ADN del VPH. Desde entonces se han desarrollado dos vacunas contra los tipo de VPH más frecuentes, publicándose numerosos estudios sobre su eficacia así como planes para realizar una correcta y extensa política de implantación de las mismas.

1.12 EMBARAZO Y HERPES GENITAL

La forma más frecuente de infección genital por VHS durante la gestación son las infecciones recurrentes de herpes genital. Sin embargo, el máximo riesgo de transmisión del virus al neonato es en caso de infección primaria materna. Aproximadamente el 10% de mujeres embarazadas seronegativas VHS-2 tienen una pareja sexual seropositiva para VHS-2 y por tanto están en riesgo de contraer una primoinfección por VHS-2. A pesar de estas parejas discordantes, las mujeres que son seronegativas para VHS-1 y VHS-2, tienen una probabilidad estimada de seroconversión para cada tipo de virus del 3,7%, mientras que las mujeres que ya son seropositivas para VHS-1 tienen una probabilidad estimada de seroconversión a VHS-2 del 1,7% (95).

La cesárea estaría indicada en los casos de infección que ocurran en el tercer trimestre o próximos al parto, tras el mismo, se realizarán cultivos para VHS de toma realizada al recién nacido y se examinará cuidadosamente a éste. Aproximadamente dos tercios de las mujeres que adquieren un herpes genital durante el embarazo no tiene síntomas que sugieran una infección genital por VHS. Esto es consecuente con los hallazgos de que el 60-80% de las

mujeres que dan a luz a un neonato con infección por VHS no tenían evidencia de infección en el momento del parto ni historia personal previa de herpes genital (96–98).

Para que se produzca la transmisión en el momento del parto, la mujer embarazada debe estar excretando virus sintomática o asintómicamente, en el momento del parto. Estudios en mujeres no embarazadas seropositivas-VHS han mostrado que el VHS es detectado por PCR y diseminado asintómicamente en el tracto genital uno de cada tres días (99), un hecho a destacar que probablemente tenga significantes implicaciones en la diseminación de infecciones de VHS tanto genital como neonatal. Entre las mujeres embarazadas la tasa de excreción viral alrededor del parto es de 0,20-0,39% independientemente de los antecedentes personales (81), mientras que en las embarazadas con historia recurrente de herpes genital la tasa de excreción aumenta hasta 0,77-1,4% (100).

Los factores que influyen en la transmisión de la madre al feto incluyen el tipo de infección materna (primaria vs recurrente), el estado de los anticuerpos maternos, la duración de la ruptura de las membranas, la integridad de las barreras mucocutáneas (ej. uso de electrodos en la cabeza fetal), y el parto (cesárea versus parto vaginal) (61).

Los recién nacidos de madres que han tenido una primoinfección herpética genital cerca de la fecha del parto, presentan un riesgo de desarrollar herpes neonatal mucho más alto que aquellos cuyas madres tienen episodios recurrentes de herpes genital. Uno de los mayores estudios al respecto incluyó 40.000 mujeres sin clínica evidente de infección genital por VHS, a las que se les tomaron muestras alrededor de las 48 horas del parto. De ellas, 121 mujeres presentaron una excreción asintomática de VHS en el momento del parto. El 57% de los niños nacidos de madres que padecían una primoinfección desarrollaron herpes neonatal en comparación con el 25% de los niños nacidos de madres sin infección primaria y 2% de los niños nacidos de madres sin infección recurrente de VHS (61).

En el caso de que se trate de un episodio recurrente existirán anticuerpos maternos (IgG) previos que atraviesan la placenta y llegaran al feto confinando cierto grado de protección pasiva, siendo el riesgo de desarrollar infección herpética neonatal menor.

Sin embargo en estos casos con lesiones genitales existentes en el momento del parto, y si este se realiza por vía vaginal, existe entre un 2-5% de probabilidades de que se desarrolle un herpes neonatal. Si no existen lesiones el riesgo se estima en 0,02% y 0,05%.

En mujeres gestantes que han tenido episodios recurrente no se recomienda la terapia supresiva antes de la semana 36. A partir de esa semana se recomienda terapia supresiva con aciclovir a dosis de 400 mg, tres veces al día o 200 mg cuatro veces al día, hasta el momento del parto. Con esta medida se reduce ostensiblemente el riesgo de infección y la necesidad de cesárea. También es válido el uso de valaciclovir 500 mg oral dos veces al día. En caso de riesgo de parto pretérmino se puede adelantar el inicio de la terapia supresiva expuesta (101).

La cesárea será el modo de parto si existen lesiones o síntomas prodrómicos en el momento del parto. En caso de rotura de membranas se procurará realizar ésta antes de transcurridas

4 horas de la misma (102). Si fuera preciso prolongar la gestación con la bolsa rota se instaurará terapia supresiva. Basándose en el estudio publicado en 1971, se ha recomendado la realización de cesárea durante mas de tres décadas en mujeres con lesiones activas en el momento del parto, y no fue hasta 2003, cuando definitivamente se comprobó que la cesárea era útil en la prevención de la transmisión del VHS de la madre al feto cuando ésta excreta activamente virus por el tracto genital (61).

En el manejo del parto, en los casos en que exista historia de episodios recidivantes, se evitará el uso de monitorización interna durante el parto. Si existe el antecedente de herpes genital en la madre y el recién nacido revela signos de infección sistémica, se debe proceder a obtener muestras de sangre del niño para aislamiento del virus y a considerar la administración de aciclovir sistémico.

Debido a la seguridad del uso de aciclovir durante el embarazo, a la intención de disminuir la enfermedad neonatal por VHS y para reducir el número de cesáreas programadas, el uso de aciclovir en el final del embarazo para disminuir las recurrencias de herpes genital se ha generalizado en la practica clínica habitual. Durante un periodo de 14 años, entre 1984 y 1998, el Registro de Aciclovir durante el Embarazo publicó los resultados del útero de embarazadas expuesto a aciclovir y valaciclovir (103). No se hallaron diferencias con respecto a los resultados en fetos o en nacidos, aunque el número de sujetos en el registro fue demasiado pequeño para obtener una conclusión definitiva. Durante el curso de este registro, el uso deliberado de aciclovir cerca del final del embarazo para suprimir las recurrencias de herpes genital fue cada vez mas extendido entre la clínica diaria, y varios pequeños estudios han investigado el uso de la terapia supresiva con aciclovir durante las ultimas semanas del embarazo (104–108). Estos ensayos sugieren que el tratamiento supresor disminuye la incidencia de herpes genital clínicamente aparente en el momento del parto, con una disminución asociada del número de cesáreas por indicación de herpes genital entre las mujeres que reciben el tratamiento (104,106). Sin embargo, son estudios demasiado pequeños, en nuestra opinión, como para reflejar conclusiones definitivas a pesar de la seguridad y eficacia que han demostrado en el tratamiento del herpes genital, el cual afecta a un cuarto de la población de EE.UU.. Además, la infección viral subclínica no está completamente suprimida en los pacientes estudiados, sugiriendo que la transmisión neonatal es todavía posible pese a la terapia supresora de la madre. A día de hoy, la seguridad del feto con el tratamiento supresor antiviral en la paciente gestante no ha sido probada, y se necesitan más estudios para establecer definitivamente la efectividad y la seguridad de la supresión del VHS en la mujer embarazada, incluyendo también la posible neutropenia en neonatos nacidos de mujeres que han recibido dicho tratamiento (79).

1.13 VIH Y HERPES GENITAL

La infección del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) continua siendo de las primeras causas de morbilidad y mortalidad global, especialmente en África. De forma estimada cuarenta millones de personas al año son infectadas por VIH con una mortalidad anual de tres millones (78). La rápida propagación del VIH como infección de transmisión sexual es

sólo sobrepasada por la infección del VHS-2 (79). Las trayectorias de la prevalencia e incidencia del VIH y del VHS-2 que siguen en aumento contrastan con las disminuciones de las infecciones bacterianas de transmisión sexual en el África sub-Sahariana (111). De hecho, la prevalencia del VHS-2 ha alcanzado su máximo, afectando a más del 90% de personas VIH-positivas, y actualmente es la primera causa de ulceración genital en países desarrollados y subdesarrollados (110,112).

Cuando se objetiva dicha asociación desde la perspectiva de la taxonomía viral, parece no haber relación entre el virus de la inmunodeficiencia humana y miembros de la familia *Herpesviridae*. Pero es la diferente epidemiología que presenta el VHS-2 con respecto al resto de bacterias responsables de ITS, la que hace del herpes genital una enfermedad no sólo propia de la población de riesgo sino también de la población general, existiendo un solapamiento epidemiológico entre VHS-2 y VIH, siendo mucho mayor que entre VIH y ninguna otra bacteria. Esto se basa en datos epidemiológicos donde se aprecia que globalmente VIH y VHS-2 tienen unos patrones de prevalencia muy similares (113).

Multitud de estudios observacionales han evidenciado una valiosa contribución del herpes genital en la propagación de la epidemia de VIH. Se ha sugerido una importante sinergia entre VIH y VHS-2 en la población afectada, y en futuros estudios se espera poder comprobar exactamente la magnitud cuantitativa que los programas de prevención, detección precoz y tratamiento del herpes genital han tenido sobre la epidemia del VIH (114). El hecho de que ambos virus compartan la misma vía de transmisión, a través del contacto sexual, hace que sea difícil establecer qué mecanismos biológicos o de comportamiento son los posibles factores de confusión, como pudiera ser el comportamiento sexual (115–117) siendo esta una posible explicación de la sustancial variabilidad entre los resultados de los estudios (118,119), además de la diversidad de los diseños de los estudios y la heterogeneidad de las tasas de reactivación individuales del VHS-2 que complica aún más las estimaciones de algunos parámetros.

La superposición epidemiológica entre ambos virus, y que la infección por VHS-2 sea la principal causa de ulceración genital clínica y subclínica con interrupción de la mucosa, han hecho que el VHS-2 contribuyese en el aumento de la pandemia del VIH desde finales de los ochenta. Revisiones sistemáticas han demostrado que la seropositividad de VHS-2 tiene un riesgo relativo de 2 o superior para la adquisición del VIH, después de corregir el posible sesgo del comportamiento sexual (118). Estas observaciones epidemiológicas han sido corroboradas por pruebas de plausibilidad biológica: detectándose linfocitos CD4+, células diana del VIH, en las lesiones herpéticas (120), lo que podría aumentar la susceptibilidad del VIH durante el contacto sexual.

Además, la evidencia de que el VHS-2 aumenta la transcripción del VIH *in vitro* (121), explica los altos niveles de ARN VIH-1 visto en lesiones herpéticas y en el plasma de pacientes infectados por ambas infecciones, y pone de manifiesto una mayor infectividad del VIH en personas coinfectadas (122). Esto ha sido corroborado por estudios epidemiológicos que sugieren un riesgo relativo de dos a cinco veces mayor probabilidad de transmisión del VIH de las personas coinfectadas con VHS-2 en comparación con las personas que son VHS-2 seronegativas (123). El efecto relativo del VHS-2 en la adquisición y transmisión del

VIH no se conoce todavía, siendo probable que la mayor parte de su efecto sea una mejoría de la capacidad de infección del VIH más que su adquisición (114). También se ha demostrado que la infección por VIH aumenta sustancialmente la propagación del VHS-2 en la mucosa (124), así es como mujeres infectadas por VIH, particularmente aquellas con un recuento bajo de CD4+, secretan partículas virales de VHS-2 en vulva y cérvix hasta cuatro veces más frecuentemente que aquellas no infectadas por VIH, siendo estas reactivaciones en la mayoría de las ocasiones asintomáticas (125).

Se ha objetivado en varios estudios controlados el efecto de la terapia supresora del VHS-2 sobre la capacidad de infección del VIH, demostrándose reducciones significativas de hasta 0,5 log₁₀ en la carga viral en plasma y hasta 0,3 log₁₀ en la secreción genital de VIH entre personas VIH-VHS-2 coinfectadas, independientemente de los síntomas clínicos (126,127). Además de reducir la capacidad de infección del VIH, reducciones en la carga viral pueden implicar una más lenta progresión de la enfermedad hacia el estadio SIDA (128).

Epidemiológicamente y experimentalmente es clara la sinergia entre las dos enfermedades. Desde el punto de vista de los estudios ecológicos de población que han examinado esta conjetura, cabe destacar, el estudio transversal "Four City" que examinó la propagación del VIH en cuatro ciudades de África sub-Sahariana en los años noventa (112). Este estudio sugirió que las diferencias en los patrones de comportamiento sexual reportados no podían explicar la disparidad en la propagación del VIH (129), llegando a la conclusión de que los mecanismos biológicos, principalmente la circuncisión masculina y la coinfección por VHS-2, podrían explicar las grandes diferencias en la prevalencia del VIH en las cuatro ciudades (130).

La sinergia epidemiológica de las dos infecciones puede ser la explicación de la inefectividad en la reducción de la incidencia del VIH en los grandes proyectos de intervención sobre ITS (131). Las intervenciones se han centrado principalmente en el tratamiento masivo de las ITS bacterianas, no incorporando el tratamiento del VHS-2 (a pesar de que el VHS-2 era mucho más frecuente que otras ITS bacterianas combinadas). En todos los ensayos se identificó el herpes genital como agente causal de casi la mitad de todas las úlceras genitales (132).

Por lo tanto, el VHS-2 podría tener un papel importante fomentando la propagación del VIH, pudiendo evitarse un número potencialmente significativo de infecciones por VIH tratando o suprimiendo al VHS-2. En la actualidad no existe vacuna para prevenir la adquisición o reactivación del VHS-2, pero los antivirales como aciclovir, valaciclovir y famciclovir han demostrado ser seguros y eficaces en la reducción de la propagación y duración del episodio de reactivación del VHS-2 (133). Se han realizado múltiples ensayos clínicos para medir el efecto de la terapia supresiva con aciclovir en la reducción de la transmisión del VIH entre personas VIH seronegativas, entre VIH seropositivas y coinfectadas por VHS-2, y para valorar una posible reducción de la progresión de la enfermedad por VIH; reportando que la terapia supresiva del VHS-2 no reducía de forma estadísticamente significativa la transmisión del VIH. Resultado inesperado teniendo en cuenta la extensa evidencia de la sinergia epidemiológica entre las dos infecciones. Las causas de obtener tal conclusión son todavía poco claras y podrían estar relacionadas con el incumplimiento de la toma de

medicación diaria, así como la incapacidad de los antivíricos para suprimir todo tipo de reactivación subclínica. Se ha sugerido que pese a la reducción de ulceraciones con el tratamiento, la respuesta inmune en el tracto genital no se reduce de igual manera, persistiendo un aumento de la densidad de las células CD4-CCR5+ y células dendríticas inmaduras, y localizándose células CD8-VHS-2 específicas en el área genital (128,134–136). Numerosos estudios en los últimos años han demostrado que al menos 75%, de todas las úlceras mucosas debidas a VHS-2 en hombres y mujeres no son apreciables clínicamente, solo el 15% de todos los episodios de reactivación del VHS-2 se asocian con lesiones clínicas evidentes (137). Además las ulceraciones "subclínicas" que no están en áreas anatómicas perceptibles, como en cuello del útero o recto, o son demasiado pequeñas para ser evidentes en la vulva o el pene, son mucho más frecuentes que las típicas manifestaciones clínicas de las reactivaciones del herpes. Cabe destacar que no se han observado diferencias en la diseminación ni reactivación del VHS-2 entre las personas VHS-2 seropositivas, que no refieren historial de enfermedad ulcerosa genital, en comparación con aquellos con historial de enfermedad ulcerosa genital (138).

El papel del VHS-2 como cofactor biológico en la adquisición y transmisión del VIH puede haber contribuido sustancialmente facilitando la propagación del VIH entre la población de bajo riesgo con parejas sexuales estables de largo tiempo. Este hecho sugiere que la prevención de la infección por VHS-2 a través de la vacunación puede ser una medida de intervención efectiva en ambas epidemias emergentes (114).

1.14 DIAGNÓSTICO

Aunque las presentaciones clínicas del VHS, especialmente de las formas mucocutáneas, son muy típicas y su diagnóstico es generalmente clínico, la relativa frecuencia de lesiones atípicas (falsos negativos), las entidades clínicas que mimetizan al herpes (falsos positivos), el hecho de que puedan presentarse sin lesiones externas (uretritis), o la importancia de genotipar el VHS (herpes genital), hacen recomendable que el diagnóstico se confirme en el laboratorio (139). El diagnóstico basado en la clínica tiene una sensibilidad menor del 40% y una tasa de falsos positivos superior al 20%. Idealmente las sospechas clínicas deben confirmarse en el laboratorio (140).

La intervención del laboratorio de microbiología en el diagnóstico del herpes genital es inexcusable y crucial. Permite el diagnóstico de las formas atípicas aludidas previamente, hace posible la tipificación del VHS causal, lo que permite inferir el curso de la infección crónica y la detección de excretores asintomáticos de virus (especialmente relevante en la prevención del herpes neonatal), aporta evidencia para dar al paciente una adecuada educación, información y consejo a su pareja, y, en definitiva, resulta determinante para la correcta monitorización de la infección herpética (139).

1.13.1 OBTENCIÓN Y TRANSPORTE DE LAS MUESTRAS

Los VHS se han detectado o aislado en numerosos tipos de muestras. En la mayoría de los casos, para su recogida y transporte, requieren de un medio específico adecuado para la viabilidad de los virus: solución tamponada con rojo fenol, antibióticos y una fuente proteica, como la albúmina.

1. Vesículas o lesiones cutáneas: Las muestras de vesículas o lesiones cutáneas, si contienen células, pueden ser muy útiles para un diagnóstico etiológico rápido. Para ello, se debe abrir la vesícula y realizar improntas de la base de la lesión en varios portaobjetos, con el fin de poder llevar a cabo tinciones directas. Además, se debe recoger una muestra en medio de transporte de virus para cultivarla o aplicar otros métodos. Si no se realizaron las improntas, parte de la muestra recogida en el medio de transporte de virus se puede centrifugar a unas 5000 rpm durante cinco minutos. El sobrenadante se recupera para el cultivo del virus u otro método diagnóstico, y las células se pueden depositar en un portaobjetos para su posterior tinción con anticuerpos monoclonales. Esta técnica es sencilla y rápida (el diagnóstico puede obtenerse en 30 minutos), y está al alcance de laboratorios sin infraestructura específica para Virología. Su eficacia diagnóstica está en relación con el estadio de la lesión, variando desde el 100% en el caso de vesículas a un 25% cuando las improntas se realizan a partir de las costras. Como en todas las muestras para diagnóstico microbiológico, no debe demorarse el transporte al laboratorio ni su procesamiento.
2. Exudados faríngeos, nasales, endocervicales, uretrales y rectales: En todo tipo de exudados es recomendable recoger la mayor cantidad de células posibles, en las que se podría realizar una tinción de inmunofluorescencia con anticuerpos monoclonales. En este caso, la técnica no resulta tan sensible y se debe siempre acompañar de otras, como los cultivos celulares.

Como en todo tipo de infecciones víricas para el diagnóstico de los VHS se pueden utilizar métodos indirectos (detección de anticuerpos –serología-), y directos, poniendo de manifiesto la presencia del virus o alguno de sus componentes. En el caso de los VHS, los estudios indirectos tienen poca validez, porque sus resultados siguen siendo tardíos y, en ocasiones, confusos, como en el caso de los pacientes inmunodeprimidos. Además, las serologías no tipo específica no diferencian el VHS tipo 1 del 2, y las tipo específicas no puede confirmar técnicamente el diagnóstico pero lo hace altamente probable si existen las características lesiones.

Por otra parte, la detección citológica de los cambios celulares de la infección (células gigantes o inclusiones intranucleares) es poco sensible y específica. El cultivo celular, cuando esté disponible, resulta una buena prueba si el virus es tomado del fluido de la lesión o si se recolectan células infectadas de la base de la úlcera. Por todos estos motivos, son de elección los métodos directos basados en el cultivo o la detección antigénica (139).

1.13.2 DIAGNÓSTICO DIRECTO

Se basan en la puesta en evidencia del virus o de sus constituyentes. Estos métodos son principalmente el cultivo, el examen directo tras tinción y los métodos de detección de antígeno viral.

1.13.2.1 AISLAMIENTO EN CULTIVOS CELULARES

Durante los últimos treinta años el cultivo celular ha sido el método diagnóstico de referencia. El cultivo vírico permite la confirmación diagnóstica con mayor fiabilidad, tiene una especificidad del 100% y una sensibilidad del 80% para la primoinfección y del 25% al 50% en las recidivas (55,89,141).

Resulta esencial conocer las características del cultivo de los VHS:

En primer lugar, la probabilidad de recuperar el virus en un cultivo celular depende críticamente de varios factores:

1. Rapidez con que se inocular la muestra: existe una relación inversa entre el tiempo de demora en el procesamiento del espécimen y la probabilidad de cultivar estos virus. Si la muestra no va a ser inoculada inmediatamente conviene mantenerla en medio de transporte a 4°C hasta su procesamiento, si éste se produce en las siguientes 48 horas, o a -20°C si el retraso es mayor.
2. Carga viral presente en la muestra: es más fácil recuperar los VHS a partir de las lesiones presentes en la primoinfección que de aquellas que se producen en las recurrencias, en relación con el hecho de que la carga viral en las primeras suele ser mayor que en éstas (más de 10^6 viriones frente a 10^2 - 10^3 por 0,2 ml de inóculo). En ausencia de lesiones, el cultivo fracasa frecuentemente; en presencia de ellas, depende de varios factores. El VHS se aísla en más de un 90% de casos cuando se cultivan vesículas (el líquido intravesicular es la mejor muestra posible) y, en menor medida, cuando se inoculan pústulas (80%). El rendimiento del cultivo disminuye sensiblemente cuando se procesa el escobillonado de la base de las úlceras (70%) (no deben utilizarse escobillones de alginato cálcico) y resulta escasamente productivo cuando se emplean costras homogeneizadas (<25%). El cultivo del exudado uretral permite en ocasiones, sobre todo en el varón, el aislamiento de los VHS. Por último, el escobillonado rectal en pacientes con herpes anal es habitualmente inútil. Para detectar la excreción "subclínica" o asintomática de los VHS, en especial del VHS-2, el lavado cervicovaginal es la mejor muestra posible, sensiblemente más productiva que el escobillonado endocervical o vaginal, si bien la dilución de la muestra inherente a este tipo de procesamiento reduce la probabilidad de éxito cuando el nivel de excreción viral es bajo.
3. Cultivo celular utilizado: si bien los VHS pueden cultivarse en una amplia variedad de tipos celulares, las células primarias de riñón de conejo y las células de rhabdomyosarcoma resultan especialmente ventajosas; no obstante, el uso de líneas celulares diploides como las MRC-5 (fibroblastos de pulmón fetal humano) es una buena alternativa. Las líneas celulares continuas como las Vero resultan menos sensibles que las anteriores a la infección por los VHS (142).

En segundo lugar, el efecto citopático (ECP) que causan los VHS tarda en ser observable una media de uno a tres días. Cuando la carga viral presente es de escasa magnitud el plazo puede alargarse hasta los cinco-siete días. La inoculación de los cultivos convencionales se realiza por adsorción de la muestra a la monocapa celular durante una hora a 37°C (también se puede realizar por centrifugación). Después de retirar la muestra y añadir medio de mantenimiento se incuban los tubos a 37°C y atmósfera del 5% de CO₂ durante 14 días, observándolos periódicamente para visualizar el ECP. El efecto citopático de los VHS es muy característico y, en ocasiones, puede aparecer a las 24-48 horas desde su inoculación, aunque generalmente se necesitan cinco-siete días para su desarrollo (139). El ECP produce un hinchamiento celular y el desprendimiento celular progresivo del soporte (botella, microplaca, tubo). Ciertas cepas provocan la formación de sincitios limitados a cinco o seis núcleos. El VHS-1 ocasiona un ECP de mayor extensión que el VHS-2 (forma placas), en la práctica no es fácil distinguirlos y, en todo caso, la observación de un ECP compatible no es suficiente para diagnosticar la infección por los VHS. La presencia de sustancias tóxicas en el inóculo o la infección por el VVZ, y en menor medida por el CMV o los Adenovirus, pueden generar ECP indistinguibles de los que producen los VHS. En un cultivo celular no se puede distinguir el VHS-1 del VSH-2, y, por lo tanto, se deberá realizar una identificación posterior con anticuerpos monoclonales (143).

El tiempo de detección de los VHS puede acortarse hasta 18-48 horas si se inoculan la muestra (100-200 µl) sobre una monocapa de células susceptibles previamente crecidas sobre un portaobjetos circular (*shell vial*, SV), seguida de una centrifugación y, tras 24-48 horas de incubación a 37°C y 5% de CO₂, se procede a detectar la presencia del virus mediante una tinción con un anticuerpo monoclonal específico frente a proteínas virales marcados con fluorocromos, biotina o enzimas, o si se emplea el denominado método ELVIS (Enzyme-linked virus-inducible system), recientemente comercializado por Diagnostic Hybrids (EE.UU.). En este procedimiento se emplean células de riñón de hámster que expresan de forma estable el gen *lacZ* de *Escherichia coli* bajo el control del promotor del gen UL-39 del VHS-1. En presencia de los VHS en el inóculo, las células del cultivo infectadas producen grandes cantidades de β-galactosidasa y se tiñen de azul tras la adición a éste de un derivado del galactopiranosido; tanto el método del *shell vial* como el ELVIS permiten la tipificación de los VHS (143).

Los aislamientos de los VHS son sencillos y fáciles de realizar a partir de muestras con carga vírica elevada, como pueden ser las lesiones cutáneas o los exudados. En cualquier caso, la elección de un método u otro depende de las manifestaciones clínicas del paciente, muestras disponibles y características del laboratorio.

1.13.2.2 CITOLOGÍA

El examen directo de la muestra tras tinción de Papanicolau o Tzanck permite, en ocasiones, advertir la presencia de células gigantes de citoplasma deslustrado que contienen las inclusiones intranucleares de Cowdry (tipo A) o la de células sincitiales gigantes. Permite la observación de imágenes que hagan pensar en una infección herpética, tales como el hinchamiento celular en particular, y la marginación de la cromatina, aunque esto no es específico de VHS.

El examen citopatológico de las muestras es barato, pero poco sensible y relativamente inespecífico.

El test de Tzanck consiste en la observación microscópica del raspado de la base de la lesión, que en el caso de infección por VHS-1, VHS-2 o Varicela Zoster muestra células gigantes multinucleadas. La literatura indica una positividad del Test de Tzanck entre el 30-60% de los pacientes valorados. Su mayor éxito se observa en lesiones vesiculares.

Consiste en la toma de una muestra del contenido líquido de las vesículas herpéticas o en su defecto, raspado de la base de aquellas lesiones ya costrosas. Esta muestra se tiñe con tinción de Wright o Giemsa, con el fin de observar el efecto citopático que ejerce el virus en las células. Se observa una alteración de la relación núcleo - citoplasma y fusión de las células infectadas, viéndose como células gigantes multinucleadas. La muestra debe tomarse en los primeros días de iniciada la lesión, idealmente en la fase de vesícula y/o úlcera, cuando esta aún no tenga costra, o su evolución sea menor de 48 horas (144).

El test de Tzanck en muestras histopatológicas sólo revela los efectos citopáticos del virus y no diferencia el tipo de virus que esta infectando la célula, pero su utilidad se limita a los casos de positividad, ya que un resultado negativo no excluye la infección por VHS en ciertas situaciones como recién nacidos, mujeres embarazadas a término, pacientes con encefalitis o con inmunosupresión (145).

1.13.2.3 DETECCIÓN DE ANTÍGENO VÍRICO

La detección de antígeno viral mediante inmunofluorescencia (IF) o ELISA es una opción diagnóstica sencilla y rápida (tiempo de ejecución menor de cinco horas). En el caso de los VHS, con una replicación muy activa, las técnicas de inmunofluorescencia son sencillas y rápidas, ya que sobre cualquier muestra con células se puede obtener un resultado en una hora desde su recepción en el laboratorio. La presencia de antígenos se reconoce con anticuerpos monoclonales (anti-VHS-1 y anti-VHS-2) conjugados a un fluorocromo o a una enzima que permite visualizar la presencia de aquéllos al microscopio. La utilización de los mismos anticuerpos en una técnica inmunoenzimática permite la detección de antígenos solubles extracelulares (146).

Obviamente, no precisa de la viabilidad del virus presente en la muestra, pero resulta desfavorable en relación con el cultivo celular puesto que su sensibilidad, cuando se emplean especímenes genitales en presencia de lesiones manifiestas, no supera en el mejor de los casos el 85%. Estas técnicas no tienen la sensibilidad del cultivo del virus propiamente dicho, que ofrece la ventaja, además, de poder testar a continuación la sensibilidad de las cepas aisladas frente a los antivirales.

No obstante, con cualquiera de estos procedimientos, el escobillonado enérgico de la base de las lesiones es la técnica óptima puesto que permite arrastrar eficazmente células potencialmente infectadas.

Las células son recolectadas: a) por raspado de las lesiones y puestas en suspensión en una solución isotónica, b) por centrifugación de líquidos biológicos, c) por aspiración bronquial, d) por biopsia.

Algunos de estos procedimientos están comercializados: Microtrak®, Syva, EE.UU., y SimulFluor® DFA reagent, Chemicon International, EE.UU., en formato de IF, y Herpcheck® IDEIA HSV, Du Pont, EE.UU., y SureCell® HSV, Kodak, EE.UU., en formato de ELISA.

1.13.2.4 DETECCIÓN DEL GENOMA VÍRICO

Se han descrito numerosos protocolos de amplificación de señal o de diana para la detección de los VHS en muestras genitales, algunos de los cuales han sido comercializados (Real, España y Hybrid capture II, Digene, EE.UU.). Los cebadores utilizados habitualmente hibridan con secuencias conservadas de los genes que codifican las glucoproteínas de superficie gD y gB, o las proteínas enzimáticas ADN polimerasa y timidina quinasa. Los formatos cualitativos de PCR anidada y multiplex han sido, hasta hace poco tiempo, los más empleados.

En general, la sensibilidad de estos procedimientos excede la del cultivo celular y la de cualquiera de los métodos de detección de antígeno viral. Comoquiera que el cultivo es comúnmente exitoso, el uso de la PCR ha encontrado plena justificación cuando se dispone de muestras en las que cabe esperar cargas virales bajas: úlceras de varios días de evolución y, particularmente, costras, y para detectar la excreción “subclínica” o asintomática de los VHS.

Los protocolos publicados no están exentos de problemas. Aparte de los falsos positivos, la imposibilidad de amplificar el ADN viral por la presencia de inhibidores en las muestras es quizá el más relevante y hace recomendable el uso de controles internos de amplificación.

El advenimiento de nuevos formatos de PCR, muy especialmente la PCR en “tiempo real” y la PCR isotérmica con amplificación mediante bucles, permite prever que estos métodos sustituirán al cultivo clásico como prueba de referencia en el diagnóstico del herpes genital (147).

La PCR “en tiempo real” es muy sensible, reproducible y de rápida ejecución. Simplifica y acorta la emisión de resultados, y permiten cuantificar la cantidad de virus existente en una muestra. Es altamente sensible, 4 veces más que los cultivos virales, y tiene la capacidad de detectar de 10 a 10⁸ copias del ADN de los herpesvirus en 20ul de muestra. La aplicación de la PCR a la detección de secuencias virales en las muestras genitales se presenta como más sensible que el cultivo celular, y es que permite detectar la presencia de VHS en el tracto genital de mujeres que sufren una infección asintomática. La PCR se positiviza más tempranamente y se mantiene así por más tiempo, negativizándose durante la reepitelización de las lesiones. Permite detectar fragmentos víricos de muestras directas de úlceras, otras muestras histológicas o líquidos biológicos (LCR), cuantificar la carga viral en la muestra -de interés para estimar el riesgo de enfermedad neonatal y evaluar la eficacia del tratamiento-, y tipificar el VHS en una sola reacción; esto último es posible bien a través del análisis de las denominadas curvas de disociación (*melting curves*) -las de VHS-1 y VHS-2 resultan identificables por la existencia de dos pares de bases de diferencia (*mismatches*) entre los VHS-1 y VHS-2 en la región de unión de los cebadores al ADN viral-, bien mediante secuenciación directa del amplicón, o bien empleando un formato de PCR anidada y múltiple, ya que el mayor inconveniente de la PCR en “tiempo real” es que resulta cara, pero no es el único: la existencia de cepas circulantes con mutaciones puntuales en las regiones de unión del ADN viral a los cebadores de uso habitual y, en ocasiones, el

particular contenido en sales de algunos especímenes pueden dificultar la tipificación de los VHS, aunque no su detección (148).

La PCR isotérmica con amplificación mediante bucles es una prometedora alternativa a la PCR en “tiempo real”. Su tiempo de ejecución es menor (una hora, aproximadamente), es más barata (sólo se precisa de un lector turbidimétrico para la detección de los amplicones) y permite, al igual que ésta, la tipificación del VHS, utilizando para ello varios cebadores que hibridan selectivamente con secuencias específicas de tipo presentes en el gen que codifica la glucoproteína gG; pero es menos sensible que la PCR en “tiempo real”. Mediante este método también es posible la cuantificación de la carga viral presente en la muestra.

1.13.3 DIAGNÓSTICO INDIRECTO

1.13.3.1 SEROLOGÍA

Los anticuerpos de la clase IgM se producen tras la primoinfección, seguidos de los anticuerpos IgG. Estos últimos permanecen de por vida mientras que los primeros se pueden detectar hasta cuatro meses después, dependiendo de la técnica que se utilice. Las reactivaciones herpéticas no se acompañan de elevación de anticuerpos IgM, sino de IgG.

El papel de los métodos serológicos en el diagnóstico de la infección herpética sintomática es secundario; no obstante, pueden ser útiles en las siguientes situaciones:

- Historia reciente de enfermedad compatible con un herpes genital sin lesiones aparentes.
- Primoinfección herpética o infección inicial sintomática recientemente adquiridas (hace más de seis semanas) en que los métodos directos son negativos o inaccesibles.
- Existencia de lesiones recurrentes de naturaleza presuntamente herpética en que no se puede demostrar la presencia del virus mediante métodos directos.
- Estudios epidemiológicos.

La detección de anticuerpos anti-VHS específicos de tipo es crucial en la identificación de los individuos infectados por los VHS.

La principal ventaja teórica del uso de las pruebas de anticuerpos frente al VHS-2 con fines de cribado sería ayudar a los siguientes colectivos:

- Individuos con elevado riesgo de adquirir ITS y de infectarse por el VIH resueltos a abandonar las prácticas sexuales de riesgo (con objeto de limitar la expansión de la infección herpética).
- Pacientes infectados por el VIH (los individuos coinfectados precisan de un manejo clínico-terapéutico selectivo), y tal vez también, aunque menos relevante, en materia de salud pública.
- Individuos con pareja infectada por el VHS-2 (para evitar la transmisión).
- Personas infectadas por el VHS-2 (con vistas al control del herpes genital).
- Gestantes (prevención de la enfermedad neonatal) (146,149,150).

Conviene a su vez, tener en consideración distintas situaciones en que las pruebas de detección de anticuerpos anti-VHS-2 pueden resultar falsamente negativas:

- Infección por cepas carentes del gen gG2 (proteína dispensable para el virus).
- Tratamiento precoz con aciclovir. El efecto negativo del aciclovir sobre el desarrollo de anticuerpos frente a gG2, observado en algunos pacientes, ha sido constatado en varios estudios.
- Infección por cepas heterotípicas con variación crítica en la secuencia de la gG.

Existe consenso en considerar que, con objeto de mejorar la fiabilidad de las pruebas de detección de anticuerpos específicos de tipo, será necesario diseñar nuevos ensayos que utilicen otras proteínas en calidad de antígeno. La ribonucleótido reductasa viral (R1 o ICP10 e ICP6 para los VHS-1 y VHS-2, respectivamente), es un candidato prometedor habida cuenta de que su extremo aminoterminal contiene varios epítomos tipo-específicos (151).

Desde mediados de la década de los noventa se dispone de pruebas comercializadas, en los formatos ELISA, inmunodot e inmunoblot, que permiten determinar la inmunidad de tipo para ambos virus del herpes simplex. Sin embargo, como era previsible, los VHS-1 y VHS-2 muestran muchos determinantes antigénicos comunes, lo que dificulta la detección específica de anticuerpos. Algunos sistemas comerciales utilizan extractos víricos crudos o parcialmente purificados, lo que los inhabilita con el objetivo anterior.

Los más modernos están basados en técnicas de enzoinmunoensayo (EIA); éstas utilizan como sustrato antigénico las glucoproteínas gG1 (VHS-1) y gG2 (VHS-2), las cuales contienen epítomos tipo-específicos en su extremo aminoterminal. La infección natural por los VHS no suele generar cantidades apreciables de anticuerpos con reactividad gG cruzada, lo que mejora notablemente la especificidad (139).

Existen en el mercado más de diez pruebas de detección de anticuerpos específicos de tipo, la mayoría de las cuales utiliza como antígeno bien la glucoproteína gG2 nativa -purificada mediante cromatografía de afinidad-, o recombinante -expresada en el sistema Baculovirus-, o bien péptidos sintéticos que abarcan la zona que contiene los epítomos tipo-específicos. El uso de algunas de ellas ha sido autorizado por el FDA con fines diagnósticos (ELISA para VHS-2 de HerpeSelect-Focus Technologies, Cypress, Calif-, el inmunoblot VHS tipos 1 y 2 de Focus Technologies y el ELISA POCKit para VHS tipo 2 de Diagnology, Ltd., Belfast, Northern Ireland) (152).

La sensibilidad de estas pruebas varía entre un 90-95%, la especificidad media es inferior al 96% y el valor predictivo positivo es insatisfactorio en áreas de baja prevalencia; en consecuencia, los Centers for Disease Control norteamericanos recomiendan que la confirmación del estado serológico del paciente se confirme con el aislamiento en cultivo o por un segundo ensayo con pruebas más complejas, no comercializadas y sólo disponibles en centros especializados, como sería un ELISA de bloqueo con anticuerpos monoclonales específicos de tipo, optimizado en el Central Public Health Laboratory de Londres y un western blot desarrollado en la Universidad de Washington Seattle que emplea como sustrato antigénico extractos de células infectadas por los VHS-1 y VHS-2. Esta última es, en la actualidad, la prueba de referencia. Por ésta y otras razones, la estrategia de control del herpes genital y de la prevención del herpes neonatal, basada en la serología específica, no resulta coste-efectiva (153).

1.15 TRATAMIENTO

El tratamiento farmacológico se basa en el empleo de antivíricos orales derivados de nucleósidos que interfieren en la síntesis de ADN vírico: aciclovir, ganciclovir y famciclovir han demostrado similar eficacia clínica. El aciclovir es el principal fármaco antiviral usado hoy en día y tiene numerosas aplicaciones para el tratamiento de infecciones herpéticas mucocutáneas y viscerales. El ganciclovir, un análogo del aciclovir, aunque más tóxico, es utilizado en el tratamiento de infecciones graves por CMV en pacientes inmunodeprimidos. Otro fármaco en uso hoy día es el foscarnet, siendo su principal utilización el tratamiento de infecciones por herpesvirus resistentes a aciclovir y ganciclovir. El último antiviral desarrollado es el famciclovir, con actividad principalmente frente a varicela-zoster y frente a herpes simplex; también parece que es activo frente al virus de la hepatitis B.

Desde el punto de vista de su estructura química, varias moléculas capaces de inhibir *in vivo* e *in vitro* la replicación del VHS.

- La 5 iodo-deoxyuridina es incorporada por las ADN polimerasas virales y celulares (poder citotóxico) en lugar de la timidina. Los errores de lectura provocados por esta sustitución explican su actividad. Es posible su utilización local. Es muy activa en forma de colirio en los casos de herpes ocular.

- La acycloguanosina posee importantes propiedades ya que actúa como inhibidor competitivo de las ADN polimerasas, pero sólo en las células en las que está en curso de replicación el VHS. De hecho, como todos los nucleósidos y sus análogos, esta molécula penetra en las células bajo forma no fosforilada. Sólo las formas trifosfato pueden ser incorporadas por las ADN polimerasas y sólo la timidinquinasa del VHS es capaz de fosforilar eficazmente esta molécula. Serán pues, únicamente las células en las que el VHS se está replicando (en las cuales la timidinquinasa viral es expresada) las que serán afectadas por la acción de este inhibidor. La replicación del ADN viral será detenida. La afinidad de la acycloguanosina es de alrededor de mil veces mayor para la timidinquinasa viral que para la timidinquinasa celular, por lo cual se pueden administrar dosis terapéuticas no tóxicas. Esta propiedad permite igualmente una prescripción considerable en caso de simple sospecha.

Las mutantes VHS resistentes al aciclovir son mutantes timidinquinasa negativas (una simple mutación puntual es suficiente). Estas cepas deficientes no son responsables de manifestaciones graves, excepto en las situaciones de inmunodepresión. En estos casos es posible utilizar otras moléculas tales como el fosfonoformato que actúa desplazando el equilibrio de la reacción de polimerización del ADN.

Actualmente hay tres fármacos antivirales aprobados para su uso en el tratamiento del herpes genital: aciclovir, valaciclovir y famciclovir (154,155). Todos ellos han demostrado su eficacia en el tratamiento del herpes genital y, en general, se recomienda el tratamiento oral salvo en los casos de complicaciones extragenitales o importante extensión local, situaciones en las que se prefiere el tratamiento intravenoso con aciclovir, para continuar con antivíricos orales.

La principal limitación de aciclovir es su baja biodisponibilidad (15%-20%), lo que significa que se debe administrar en dosis frecuentes durante todo el día (por lo general cinco dosis).

El aciclovir intravenoso es el medicamento de elección para el tratamiento de las infecciones graves debidas al VHS o VVZ. Se puede realizar terapia episódica para el tratamiento del herpes primario o de las recidivas (156).

El aciclovir oral es eficaz para tratar las infecciones primarias por VHS pero es menos eficaz para tratar las recidivas. Una formulación tópica es mucho menos eficaz que el fármaco oral. La profilaxis a largo plazo con Aciclovir oral puede reducir de forma importante la frecuencia de las recidivas del herpes genital. También se ha utilizado profilácticamente para prevenir las infecciones por VHS (157).

Efectos adversos: el aciclovir generalmente es bien tolerado. Durante el tratamiento con este fármaco pueden presentarse alteraciones gastrointestinales, cefaleas y erupciones cutáneas. Administrado en forma intravenosa, el fármaco puede producir flebitis e inflamación en zonas de extravasación (158).

El valaciclovir es un profármaco del aciclovir que tiene una considerable mayor biodisponibilidad (65%) cuando se toma por vía oral y alcanza niveles en sangre comparables a los de la administración intravenosa de aciclovir (159,160). Los efectos adversos son similares a los de aciclovir.

El famciclovir es un profármaco cuyo metabolito activo es penciclovir, un análogo acíclico de guanosina. Se somete a un proceso de fosforilación similar al de aciclovir y también inhibe la ADN polimerasa viral, bloqueando de este modo la síntesis y la replicación viral. El penciclovir trifosfato tiene una vida media intracelular más larga que el aciclovir trifosfato, permaneciendo entre 10 y 20 horas en las células infectadas por el virus (161). Famciclovir tiene también una mejor biodisponibilidad (77%) que aciclovir o valaciclovir, con una tolerancia y unos efectos adversos muy similares a estos. A la vista de la historia natural de la infección por VHS, de la alta biodisponibilidad del famciclovir y su vida media más larga, una instauración temprana del tratamiento con este fármaco puede ser de gran ayuda en el manejo de la infección recurrente.

Las reacciones alérgicas a aciclovir, valaciclovir y famciclovir se han comunicado en raras ocasiones (12).

1.15.1 TRATAMIENTO DEL EPISODIO INICIAL

El uso de fármacos antivirales es beneficioso en la mayoría de los pacientes que presentan síntomas de herpes genital. Estos fármacos proporcionan una curación más rápida de las lesiones y atenúan los síntomas, sin embargo, no erradican el virus latente y no pueden prevenir las recidivas, aunque sí reducen la duración y la intensidad de las mismas.

Beneficios de la terapia:

- Disminución del dolor (menos días).
- Curación mas rápida (cuatro días).
- Menor duración de contagio (dos días).
- No genera cambios en la recidiva.

- Reduce la duración de la recidiva.
- 25-50% no progresan a lesión mayor que la inicial (162).

La duración recomendada del tratamiento es entre siete y diez días, aunque el tratamiento con agentes antivirales siempre debe continuarse hasta que las úlceras han cicatrizado completamente. Los regímenes de dosificación recomendados para el tratamiento de la infección genital primaria por VHS se detallan a continuación:

- Aciclovir 200 mg, vía oral, cinco veces al día durante siete-diez días, o
- Aciclovir 400 mg, vía oral, tres veces al día durante siete-diez días.
- Valaciclovir 1 g, vía oral, dos veces al día durante siete-diez días.
- Famciclovir 250 mg, vía oral, tres veces al día durante siete-diez días (163,164).

La infección es generalmente benigna y autolimitada, aunque pueden aparecer complicaciones debidas principalmente a la diseminación hematógica del virus e incluyen complicaciones neurológicas y psiquiátricas, afección cutánea generalizada, e incluso implicación visceral (hepatitis, artritis, neumonitis, etc.). La complicación neurológica más común es la meningitis aséptica, aunque también pueden desarrollar un síndrome de Guillain-Barré, encefalitis, mielorradiculopatía sacrolumbar o mielitis transversa (12).

En caso de producirse complicaciones, se recomienda un régimen terapéutico con aciclovir por vía intravenosa, a una dosis de 5-10 mg/kg cada ocho horas, durante un período de siete-diez días. Si los síntomas clínicos mejoran rápidamente, el tratamiento intravenoso puede sustituirse por el tratamiento oral hasta que los síntomas se hayan resuelto completamente (50).

1.15.2 TRATAMIENTO DE LAS RECIDIVAS

Las recidivas del herpes genital son causadas por una reactivación de la infección latente y se ven favorecidas por factores tales como fiebre, estrés, o menstruación (herpes menstrual). El virus migra de las células gliales de los ganglios dorsales, a través de las fibras nerviosas sensoriales, a la región genital. Las recidivas clínicas se presentan en aproximadamente el 50% de los pacientes portadores de anticuerpos anti-VHS, generalmente cuatro meses después del brote inicial, y son mucho más frecuentes en los pacientes con herpes genital debido a VHS-2 que en aquellos con infección por VHS-1. El riesgo de recidiva es mayor en los hombres, aunque los episodios son más dolorosos en las mujeres. Los síntomas clínicos de las recidivas son menos intensos y de duración más corta que los de la infección inicial, y, ocasionalmente, pueden ser diferentes de los signos clásicos de vesículas y úlceras, con signos clínicos inespecíficos tales como irritación, edema, costras, o fisuras (50).

Aunque hasta la fecha no existe un tratamiento curativo definitivo para la infección por VHS, existen dos estrategias terapéuticas para el manejo de las recidivas de herpes genital: tratamiento de cualquiera de los brotes cuando estos ocurran (terapia episódica) o tratando de prevenir futuros brotes (terapia supresiva).

1.15.2.1 TRATAMIENTO EPISÓDICO

Es el propio paciente quién inicia la terapia que previamente ha sido ya prescrita. Se indica en pacientes con escasos episodios de recidiva y con claros síntomas prodrómicos y que conllevan escasa alteración de la calidad de vida y de la función sexual.

El tratamiento debe de comenzar tan pronto como sea posible para conseguir la mayor disminución en la gravedad y duración del episodio.

Las pautas recomendadas son:

- Aciclovir 200 mg, vía oral, cinco veces al día durante cinco días, o
- Aciclovir 400 mg, vía oral, tres veces al día durante cinco días, o
- Aciclovir 800 mg, vía oral, dos veces al día durante cinco días, o
- Aciclovir 800 mg, vía oral, tres veces al día durante dos días.
- Famciclovir 125 mg, vía oral, dos veces al día durante cinco días, o
- Famciclovir 1000 mg, vía oral, dos veces al día durante un día.
- Valaciclovir 500 mg, vía oral, dos veces al día durante tres días, o
- Valaciclovir 1 g, vía oral, una vez al día durante tres días.

La terapia episódica se lleva a cabo cuando se producen los síntomas de un brote. En el tratamiento de recidivas, un fármaco antiviral se administra por vía oral durante varios días (por lo general entre tres y cinco días) con el objetivo de reducir la duración del episodio y el alivio de los síntomas de la infección, aunque la frecuencia de las recidivas no se vea afectada. Siempre que sea posible, el tratamiento debe ser instaurado en cuanto aparezcan los pródromos o en el mismo día de aparición de las lesiones. Esta terapia no tiene efecto sobre episodios subclínicos y no reduce el riesgo de transmisión. La terapia episódica es apropiada para personas con recidivas infrecuentes o leves que no requieren medicación diaria, no se ven afectados por la frecuencia de las recidivas, o no son sexualmente activos (165).

De las diferentes opciones de tratamiento utilizadas como terapia episódica, aciclovir ha sido aprobado para su uso durante cinco días, aunque ha demostrado ser eficaz también cuando se administra durante sólo dos días (166). Aciclovir es eficaz, pero su baja biodisponibilidad requiere una pauta con mucha frecuencia en la toma de dosis. Valaciclovir tiene una mayor biodisponibilidad que el aciclovir y ha sido aprobado para la terapia episódica en un régimen de tres días. La alta biodisponibilidad de famciclovir (77%), junto con el rápido inicio de la replicación viral, hace que este fármaco sea muy eficaz en el tratamiento de los brotes de herpes genital. Por otra parte, su farmacocinética permite una mayor facilidad en la administración y el tratamiento es mucho más simple de seguir por el paciente (167,168).

Varios ensayos clínicos recientes han demostrado que los regímenes de dosis altas de terapia antiviral con famciclovir, administrado un sólo un día, también son eficaces para el tratamiento episódico de los brotes de herpes genital (famciclovir, 1 g dos veces al día) y de herpes labial (famciclovir, 1,5 g una vez al día) (169). El régimen de famciclovir de un único día parece inhibir la replicación viral suficiente para reducir de manera significativa los síntomas y el daño del tejido que son características de un brote completo, impidiendo con ello la progresión a una recidiva completa en algunos casos. Esta forma de administración

tiene la gran ventaja de que el fármaco sólo necesita ser administrada un solo día, a diferencia de los regímenes convencionales de terapia episódica que duran de tres a cinco días. Mejora el nivel de cumplimiento del tratamiento y la satisfacción del paciente, pudiendo mejorar en general la gestión de las recurrencias de herpes genital. No se han desarrollado aún estudios clínicos que comparen el tratamiento de famciclovir un solo día con otros fármacos antivirales, pero los pacientes que recibieron este tratamiento experimentaron efectos similares a los observados con las terapias tradicionales más largas (165,170–175).

1.15.2.2 TRATAMIENTO SUPRESOR

Sin embargo, si el objetivo es reducir el número de recidivas o reducir el riesgo de transmisión de herpes genital a sus parejas sexuales, la terapia de supresión es recomendada (176). Esta estrategia terapéutica consiste en la administración de un fármaco antiviral diario con el fin de evitar la reactivación del virus. Esta estrategia se recomienda en pacientes con más de seis episodios al año, llegando a reducir entre un 70% y 80% la frecuencia de los episodios (177,178). La terapia supresiva también puede ser utilizada de forma intermitente por un período limitado de tiempo para reducir la probabilidad de un brote en un período determinado, como por ejemplo durante el parto.

Los regímenes terapéuticos de episodios recidivantes o de tratamiento supresor son aplicables a los pacientes que presentan herpes genital recidivante. Uno u otro deberá seleccionarse en función de la preferencia del paciente y de la naturaleza de la enfermedad, requiriendo un acuerdo entre médico y paciente. Las recomendaciones de Salud Pública sugieren que es preferible el tratamiento supresor puesto que este previene más eficazmente la transmisión del virus.

La replicación del virus es más activa en las primeras 24 horas después de la aparición de las lesiones, cuando la mayoría de las lesiones se encuentran en la etapa de vesícula. Por tanto, el mejor momento para obtener el máximo beneficio clínico de los fármacos antivirales se encuentra en el corto período de tiempo en el que la replicación viral predomina sobre la respuesta inmune del huésped (que también se desarrolla rápidamente). Por esta razón la terapia antiviral se introducirá muy pronto con el fin de obtener el máximo beneficio, siendo la mejor estrategia la educación de los pacientes para que tengan el medicamento disponible y poder auto-administrárselo tan pronto como comiencen a sentir los síntomas prodrómicos (165,167,169).

El tratamiento supresor estaría indicado para pacientes que tengan, al menos, alguna de las siguientes características en relación a su infección:

- Alteración importante de su calidad de vida.
- Disfunción sexual y/o social.
- Necesidad de disminuir la infectabilidad por riesgo de transmisión a la pareja o a feto o recién nacido.
- Complicaciones significativas con fiebre.
- Seis o más episodios al año.
- Parejas múltiples.

Por último, al comparar la terapia supresora y la terapia episódica, ambas con valaciclovir, la terapia de supresión mostró una notable mejoría tras el análisis de los resultados, reduciendo la frecuencia de las recidivas y la sensación de ardor. Ambos tipos de terapia mejoraron considerablemente la calidad de vida de los pacientes con herpes genital recidivante; hallándose ambas estrategias beneficiosas en este tipo de pacientes (22).

Además, valaciclovir parece ser ligeramente superior que famciclovir en el tratamiento de supresión del herpes genital y en la reducción de la propagación viral (166). Los regímenes recomendados para el tratamiento del episodio de herpes genital son (179):

- Aciclovir 400 mg, vía oral, dos veces al día.
- Valaciclovir 500 mg – 1 g, vía oral, una vez al día.
- Famciclovir 250 mg, vía oral, dos veces al día.

La duración de la terapia supresora se ajustará a las necesidades del paciente. La prescripción será renovada y revisada cada seis meses (12).

1.15.3 TRATAMIENTO DEL HERPES GENITAL DURANTE EL EMBARAZO

La transmisión del VHS al recién nacido puede ocurrir durante un episodio sintomático recurrente de la madre o bien en un caso de propagación asintomática del VHS. En mujeres seropositivas para VHS-2, la prevalencia de la excreción viral asintomática durante el parto, medida mediante cultivos del VHS, varía entre 0,35% y 1,4%, aunque puede alcanzar el 10% cuando se mide utilizando PCR (para detectar el ADN VHS) (101). La probabilidad de adquirir un herpes genital durante el embarazo es idéntico en todos los tres trimestres (39,180).

La seguridad del aciclovir, valaciclovir y famciclovir en mujeres embarazadas no se ha establecido plenamente hasta la fecha. Los datos disponibles sobre las mujeres que han recibido aciclovir en el primer trimestre del embarazo sugieren que no hay un aumento en el riesgo de malformaciones fetales en comparación con la población general; ofreciendo el medicamento ciertas garantías para su uso durante el embarazo. La experiencia con valaciclovir y famciclovir es mucho más limitada (179,181).

La terapia antiviral se utiliza en mujeres embarazadas esencialmente en dos circunstancias: para tratar la enfermedad grave o diseminada o una infección primaria y para evitar la reaparición de un nuevo brote al final del embarazo y de este modo prevenir el herpes neonatal. El aciclovir se puede administrar por vía oral a mujeres embarazadas que padecen un episodio inicial de herpes genital o una recidiva moderada-severa, o por vía intravenosa en casos más graves. Por otra parte, el tratamiento con aciclovir en el final del embarazo reduce la frecuencia de parto por cesárea en las mujeres con herpes genital recurrente mediante la reducción de la probabilidad de una recurrencia en el momento del parto (182). El régimen de tratamiento recomendado para una infección inicial o un primer episodio genital recurrente es 400 mg de aciclovir por vía oral tres veces al día durante diez días, o 5 mg/kg de aciclovir por vía intravenosa tres veces al día durante diez días en casos de gravedad. En estos casos, el tratamiento de supresión en el final del embarazo también se recomienda con 400 mg de aciclovir tres veces al día desde la semana 36 hasta el momento del parto (101,179,183).

Aunque la terapia de supresión durante el embarazo tradicionalmente se ha llevado a cabo utilizando aciclovir, ya que es el más estudiado de todos los agentes antivirales, varios estudios han aparecido en los últimos años el uso de 500 mg de valaciclovir por vía oral dos veces al día desde la semana 36 del embarazo, lo que demuestra que este medicamento también reduce significativamente la propagación del VHS y las recurrencias que requieren de un parto por cesárea (184).

Aunque hay cierto desacuerdo en cuanto a la necesidad de tratar las recurrencias leves al principio del embarazo, la mayoría de los autores están de acuerdo en que las recidivas deben ser tratadas. La pauta más utilizada es de 200 mg de aciclovir cinco veces al día durante cinco días, excepto en los casos graves en los que el tratamiento debe ser intravenoso. La terapia supresiva en mujeres diagnosticadas de herpes genital se indica desde la semana 36 con el fin de evitar que se repita en el momento del nacimiento. Aunque la infección también es posible en el caso de diseminación asintomática en el momento del parto, no hay evidencias científicas que apoyen el uso de agentes antivirales en las mujeres que son seropositivas para VHS pero que no tienen historia de herpes genital.

El parto por cesárea está reservado para los casos en que se objetivan lesiones en el área genital de la madre en el momento del parto o, cuando las lesiones herpéticas genitales están ausentes, si la infección inicial o un primer episodio genital se ha producido en el mes antes del nacimiento. Sin embargo, el parto por cesárea no elimina completamente el riesgo de transmitir el VHS a los recién nacidos. En algunos estudios se ha objetivado que entre el 13% y el 33% de los recién nacidos con infección por VHS fueron concebidos por cesárea (182). Si la madre tiene lesiones herpéticas o antecedentes de herpes genital, se debe realizar un examen clínico detallado y exhaustivo del neonato con cultivos faríngeos y oculares. El tratamiento intravenoso del recién nacido, se introducirá de forma precoz en todos los casos de herpes neonatal o cuando existan factores de riesgo claros. La pauta recomendada es de 20 mg/kg de aciclovir por vía intravenosa cada 8 horas durante 21 días en los casos de enfermedad diseminada o implicación del sistema nervioso central, o durante 14 días si la enfermedad está limitada a la piel y mucosas (179,185).

Los cultivos semanales no se recomiendan en mujeres embarazadas con herpes genital, pues se ha confirmado que estos cultivos no predicen el riesgo de adquisición del VHS por el neonato al no evitar la posible diseminación asintomática en el momento del parto. Sin embargo, el tratamiento supresivo con agentes antivirales durante el embarazo reduce la posibilidad de lesiones clínicas en el momento del parto y la excreción subclínica, y por lo tanto también reduce el número de cesáreas (108,186). La monitorización fetal invasiva puede aumentar el riesgo de herpes neonatal y sólo se debe utilizar en mujeres VHS-2 seropositivas con unas indicaciones obstétricas muy bien definidas. La prevención de la transmisión madre-feto del VHS debe basarse en la prevención de la infección materna al final del embarazo y en la prevención de que el neonato no entre en contacto con las lesiones herpéticas en el momento del nacimiento. La realización de las serologías hace que sea posible la detección de mujeres en situación de riesgo (187).

Las mujeres que son susceptibles a adquirir el herpes genital deben evitar el coito sin protección o practicar la abstinencia sexual durante el tercer trimestre del embarazo. Las mujeres embarazadas VHS-2 seropositivas deben ser examinadas como medida de

precaución al final del embarazo en búsqueda de posibles lesiones genitales y deben ser interrogadas sobre pródromos en el momento del parto. Si existe alguna evidencia de lesiones genitales o pródromos, la cesárea debe ser realizada (188).

Finalmente, en parejas discordantes (mujer seronegativa y hombre VHS-2 seropositivo), la terapia de supresión con 500 mg de valaciclovir una vez al día ha demostrado ser eficaz en la reducción de la transmisión de VHS durante el embarazo (189).

1.15.4 TRATAMIENTO DEL HERPES GENITAL EN NIÑOS

El herpes genital es una enfermedad poco frecuente en niños y se asocia principalmente con la infección por VHS-1. Los portadores asintomáticos suelen estar frecuentemente implicados en la transmisión del virus. En la infancia, la transmisión del VHS genital se produce generalmente a través de la autoinoculación o por medio de personas infectadas por el VHS-1 (190). Es importante que los padres con antecedentes de infección por VHS-1, sobre todo si se encuentran en los labios o en las manos, entiendan que pueden infectar a sus hijos con el herpes genital si los besan o tocan con lesiones activas, y que también pueden transmitir la enfermedad en los casos de diseminación viral asintomática.

Al igual que en los adultos, la infección suele ser en la mayoría de los casos asintomática. El herpes genital se presenta con mayor frecuencia en niños con edades comprendidas entre los dos y cuatro años. Como la mayoría de los casos se trata de una infección por VHS-1, las recidivas son raras.

En los niños y adolescentes, es muy importante realizar una serología y un cultivo para determinar qué tipo de VHS ha causado la infección. El abuso sexual debe ser considerado y, en estos casos, el niño debe ser evaluado por un médico forense. El abuso sexual es más frecuente en niños de edades comprendidas entre los seis y doce años de edad (190).

Los mismos medicamentos se pueden utilizar para tratar el herpes genital en niños como en adultos. Las dosis utilizadas en niños mayores de dos años son similares a las utilizadas en los adultos, mientras que en los niños menores de dos años, la dosis debe reducirse a la mitad: 2,5 ml de aciclovir en suspensión, lo que equivale a 200 mg.

1.15.5 TRATAMIENTO DEL HERPES GENITAL EN PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS

Los pacientes con neutropenia, disfunción o deficiencia de las células T son más susceptibles a la infección por herpes simplex.

En pacientes inmunocompetentes, el proceso dura aproximadamente entre siete y diez días, mientras que en los casos de inmunidad anormal, el cuadro clínico puede variar considerablemente; siendo, por tanto, la frecuencia y la gravedad de las infecciones por VHS proporcionales al nivel de inmunosupresión, y concretamente son proporcionales al recuento de células CD4 en pacientes coinfectados por VIH.

Una importante proporción de los pacientes infectados por VIH-1 también están infectados con VHS-2, oscilando entre el 50% y el 90% en diferentes regiones del mundo (191,192). De hecho el herpes genital es la enfermedad de transmisión sexual más frecuente entre los pacientes VIH-positivos. La presencia de inflamación y la ulceración de la mucosa secundaria a la infección por VHS, facilita la transmisión del VIH a las parejas sexuales y, además, la infección por VHS aguda o la reactivación de una infección previa estimula la replicación del VIH, lo que aumenta la carga viral en plasma y favorece el desarrollo de la enfermedad (193).

El herpes genital en pacientes con infección por el VIH se asocia con una infección más grave y con lesiones más crónicas, así como con el aumento de la excreción asintomática. Las úlceras genitales en pacientes inmunocomprometidos pueden ser numerosas, alcanzar un tamaño muy grande, asociando un dolor intenso y un considerable grado de compromiso de los ganglios linfáticos. Las formas atípicas de presentación, tales como lesiones hiperqueratósicas, elementos similares a los condilomas acuminados, o incluso al carcinoma epidermoide también son comunes. La inmunosupresión inducida por el VIH, en particular cuando el recuento de CD4 es menor de 100 células/mm³, juega un papel importante en la reactivación del herpes genital y también es responsable de estas formas raras de presentación, así como de un curso más crónico de las lesiones (194,195). Se ha objetivado un aumento de la incidencia de herpes genital después de la introducción de la terapia antirretroviral como tratamiento del VIH. Esta circunstancia representaría una manifestación frecuente de síndrome inflamatorio de reconstitución inmune en pacientes infectados con VIH (196).

Las recidivas de las úlceras genitales en pacientes VIH-positivos son entre tres y cinco veces más frecuente que en pacientes inmunocompetentes (125). Los análogos de nucleósidos reducen la frecuencia y la gravedad de las recurrencias por VHS-2 y también reducen los niveles de VIH-1 en sangre y en el tracto genital. Estos medicamentos son seguros y bien tolerados en pacientes con infección por VIH-1. Debido a estas ventajas, la serología para VHS-2 se debería realizar en todos los pacientes infectados por VIH (192). La principal diferencia terapéutica con respecto a los pacientes inmunocomprometidos es que los fármacos deben ser administrados por un período de tiempo más largo con el fin de curar las lesiones. En infecciones complicadas o casos de diseminación hematógena, el tratamiento debe administrarse por vía intravenosa y en un entorno hospitalario, con aciclovir de elección a dosis de 10 mg/kg cada ocho horas durante diez días.

La resistencia a estos fármacos antivirales se desarrolla con frecuencia en pacientes inmunocomprometidos, en particular si han sido tratados repetidamente con ellos. La resistencia se ha detectado entre aproximadamente el 5% y 25% de los pacientes con infección por VIH y herpes genital, y es más frecuente en pacientes que reciben tratamiento episódico de las recurrencias (197). En la mayoría de casos, la resistencia se debe a la selección de cepas defectuosas de timidina quinasa viral, enzima necesaria para fosforilar al aciclovir y activarlo. Sin embargo, estas cepas son por lo general sensibles a foscarnet y cidofovir, ya que estos fármacos actúan sobre la ADN polimerasa del virus (197).

Por ello, en los casos de lesiones herpéticas que no curan, es importante aislar el virus con el fin de determinar su sensibilidad y instaurar el tratamiento más adecuado. En general, la resistencia a aciclovir suele también acompañarse de la resistencia a valaciclovir y famciclovir. En estos casos, la alternativa es foscarnet administrado por vía intravenosa a una dosis de 40 mg/kg cada ocho horas hasta que los síntomas se resuelvan. Foscarnet es nefrotóxico y han sido registrados algunos casos de resistencia en pacientes VIH-positivos. El cidofovir es otro fármaco antiviral que se utiliza tanto por vía intravenosa como por vía tópica en las infecciones por herpes que no responden a agentes antivirales convencionales (179).

En los casos de infección local, los regímenes habituales pueden aplicarse durante diez días. Si los signos y síntomas clínicos no han remitido al cabo de diez días, el tratamiento con aciclovir intravenoso puede ser instaurado. Si este último tratamiento no se muestra ser eficaz, la resistencia a aciclovir debe ser considerada y un fármaco alternativo, como foscarnet, debe comenzar a pautarse.

Debido a que las lesiones en pacientes inmunocomprometidos son más extensas y profundas, la sobreinfección por bacterias y hongos es común y por lo tanto estas lesiones deben ser tratados con terapia antibiótica adecuada o agentes antifúngicos.

Los regímenes recomendados para el tratamiento de las recurrencias en pacientes inmunocomprometidos son los siguientes:

Terapia supresiva:

- Aciclovir: 400-800 mg, vía oral, dos-tres veces al día.
- Valaciclovir: 500 mg, vía oral, dos veces al día.
- Famciclovir: 500 mg, vía oral, dos veces al día.

Terapia episódica:

- Aciclovir: 400 mg, vía oral, tres veces al día durante cinco-diez días.
- Valaciclovir: 1 g, vía oral, dos veces al día durante cinco-diez días.
- Famciclovir: 500 mg, vía oral, dos veces al día durante cinco-diez días (12).

En los pacientes con trasplante de órganos, la infección por VHS-1 y VHS-2 es la única infección que muestra característicamente un aumento de la incidencia en las primeras semanas después de cirugía (198). Por esta razón, los pacientes programados para cirugía de trasplante de órganos deben recibir tratamiento profiláctico preoperatorio con aciclovir, lo que reduce significativamente la infección o reactivación no sólo de VHS-1 y VHS-2, sino también de otros herpesvirus, tales como citomegalovirus (199,200). Se recomienda en pacientes seropositivos programados para cirugía de trasplante, realizar profilaxis con aciclovir o valaciclovir intravenosa oral (500 mg cada 12 horas). La proctitis herpética se trata con altas dosis de aciclovir y el régimen recomendado es de 400 mg por vía oral, cinco veces al día durante siete a diez días.

1.15.6 TRATAMIENTO TÓPICO DEL HERPES GENITAL

Los tratamientos tópicos desempeñan un papel limitado entre las opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento del herpes genital. Aunque el tratamiento tópico con aciclovir se utilizó inicialmente en el herpes genital recurrente, se ha demostrado ser ineficaz, y, por tanto, si bien está aprobado para el tratamiento del herpes genital, su uso no está recomendado (201).

El uso de cataplasmas puede contribuir a la mejoría de las lesiones exudativas y los antibióticos tópicos o agentes antifúngicos son muy beneficiosos en la prevención y el tratamiento de las sobreinfecciones, especialmente en casos de lesiones extensas o profundas.

Diferentes tratamientos tópicos se han utilizado en pacientes (especialmente en los pacientes inmunocomprometidos) con herpes recurrente y resistencia a aciclovir. Se han registrado casos de herpes genital refractario a aciclovir en pacientes con SIDA, que han sido tratados con éxito con imiquimod (202–204), a pesar de que este fármaco no parece alterar la historia natural de herpes genital según algunos ensayos clínicos (205).

Existen también casos de pacientes con SIDA y herpes genital importante que han desarrollado resistencia a aciclovir y valaciclovir oral, en los que las lesiones herpéticas se resolvieron en dos meses con la aplicación de dos veces al día de foscarnet crema al 2,4%, dejándolo actuar durante 20 minutos. En algunos ensayos clínicos, también se utilizó, con una buena respuesta, foscarnet crema al 1%, aplicándolo cinco veces al día, aunque se produjeron algunos efectos adversos como irritación, dolor de cabeza y fiebre (206).

En otros estudios también plantean el tratamiento de pacientes con VIH y herpes genital, resistentes a aciclovir y valaciclovir, que presentaban lesiones hipertróficas similares a condilomas que desaparecieron en menos de dos meses de tratamiento con cidofovir crema al 1% y foscarnet solución al 50%, aplicando ambos fármacos dos veces al día durante un mes (202). Se ha constatado que Foscarnet en solución parece ser un tratamiento bien tolerado con menos efectos adversos que la formulación de crema. Estos fármacos tienen la desventaja de tener una vida media muy corta, aunque el número de aplicaciones se puede aumentar si fuese necesario.

En la literatura existen varios informes en los que la resistencia del VHS-2 a aciclovir y valaciclovir desapareció después de usar este tipo de tratamiento tópico, especialmente con el uso de foscarnet; Por lo tanto, los tratamientos tópicos serían muy beneficiosos en el tratamiento de pacientes inmunocomprometidos con resistencia a fármacos antivirales (207–209).

La evidencia anecdótica sugiere que la povidona yodada también ha sido beneficiosa en el tratamiento de algunos casos de herpes genital (210).

En los últimos años se han realizado estudios que usan ARN de interferencia para prevenir la infección de la mucosa vaginal de ratones. Esto ha conducido a la posibilidad de investigación para desarrollar microbicidas con ARN de interferencia que serán capaces de bloquear el virus cuando entra en el cuerpo (211,212).

1.15.7 CONTROL POST-TRATAMIENTO

No se recomienda realizar de rutina el control post-tratamiento de las ITS bacterianas, fúngicas y producidas por ectoparásitos, siempre y cuando la adherencia del paciente haya sido la adecuada o éste se haya realizado de forma directamente supervisada, los síntomas hayan remitido y no exista riesgo de reinfección. Por su naturaleza recidivante las infecciones virales no pueden considerarse para su control post-tratamiento.

Se recomienda realizar un control post-tratamiento, a las tres-cinco semanas de haberlo completado, en las siguientes situaciones:

- Cuando el paciente permanece sintomático.
- Si se aísla un patógeno resistente en el cultivo.
- Si existe posibilidad de reinfección.
- Otras circunstancias: tratamiento de embarazadas o en localizaciones anatómicas más difíciles de erradicar, como por ejemplo la faringe.

Como excepciones a lo anteriormente comentado cabe destacar:

- La sífilis, que según el estadio clínico y el estado serológico frente al VIH, tiene unos periodos de seguimiento bien definidos para evaluar la respuesta al tratamiento.
- El LGV en el que debe revisarse el paciente a las tres-cinco semanas post-tratamiento.
- La vulvovaginitis persistente por patógenos distintos a *Candida albicans* en la que es aconsejable un control post-tratamiento.

1.16 PREVENCIÓN Y CONTROL

1.16.1 MEDIDAS GENERALES

Dada la gran diseminación de esta infección, parte importante de su control radica en las medidas preventivas. Al igual que para otras enfermedades de transmisión sexual, es necesaria la educación, la promoción de comportamientos sexuales seguros (213).

Los pacientes y sus parejas deben entender que la transmisión sexual del VHS puede ocurrir durante los periodos asintomáticos (con una eliminación periódica de partículas virales durante la fase asintomática sin marcadores de actividad clínica) y que esta diseminación viral asintomática es mucho más frecuente en los doce meses siguientes a la infección. La serología se debe recomendar a las parejas asintomáticas de pacientes infectados con el fin de determinar si están en riesgo de infección. Evidentemente, las relaciones sexuales deben evitarse cuando los síntomas de la infección estén presentes, incluyendo los pródromos. Los preservativos de látex, cuando se usan habitual y correctamente, pueden reducir el riesgo de transmisión del herpes genital, aunque no proporcionan una protección del 100%; También deben usarse entre los brotes.

Con la aplicación de ambas medidas preventivas (el uso de preservativo y la instauración de una terapia supresiva) se consigue una reducción de las recurrencias en 80-85% de los

casos, una liberación de los pacientes sin clínica de hasta el 94%, además de sumar beneficios psicológicos. La suma de ambas medidas desciende el riesgo de contagio en un 90% (214).

Las medidas de prevención y control de las ITS persiguen tres objetivos (215):

- Disminuir su incidencia.
- Disminuir su prevalencia, interrumpiendo la transmisión y reduciendo la duración de la infección.
- Prevenir complicaciones y secuelas en los pacientes afectados.

Las actividades encaminadas a prevenir las ITS se agrupan en los siguientes apartados (179):

- Educación para la salud y promoción del sexo seguro.
- Detección precoz.
- Evaluación y manejo de los contactos sexuales de personas con ITS.
- Inmunización frente a las ITS.
- Vigilancia epidemiológica.

1.16.2 EDUCACIÓN PARA LA SALUD Y PROMOCIÓN DEL SEXO SEGURO

A largo plazo, la mejor estrategia de prevención de las ITS es la educación para la salud y la promoción del sexo seguro. En estas actividades el personal sanitario, tanto si trabajan en consultas de ITS como si lo hacen en las de planificación familiar, ginecología, urología, medicina interna o atención primaria tienen un papel central.

El preservativo de látex es muy efectivo para prevenir las ITS (179,216). Su tasa de rotura o deslizamiento durante el coito está en torno al 2%, por lo que los fallos en la prevención suelen ser debidos al uso inadecuado. Para ser efectivos han de usarse de forma regular, siguiendo algunas normas básicas (179):

- Usar siempre preservativos homologados, y utilizar uno para cada acto sexual, vaginal, oral o anal.
- Evitar daños con las uñas, los dientes o cualquier objeto afilado al manejar el preservativo.
- Colocar el preservativo con el pene en erección, antes del acto sexual y de cualquier contacto genital, oral, vaginal o anal con la pareja.
- Conseguir una lubricación adecuada durante el acto sexual, sea vaginal o anal, utilizando lubricantes si es preciso.
- Cuando se utilicen preservativos de látex, usar únicamente lubricantes de base acuosa, puesto que los de base oleosa pueden dañarlos.
- Para evitar el deslizamiento del preservativo al retirarlo tras el coito, realizar esta maniobra con el pene todavía erecto, sujetando el preservativo sobre la base del pene.

El preservativo femenino es una membrana de poliuretano o nitrilo lubricado, con un anillo en cada extremo, que se inserta en la vagina. Es una barrera efectiva contra el semen y las

ITS cuando se utiliza consistentemente de forma adecuada (179). Entre las ventajas de su uso destaca que admite cualquier tipo de lubricante, tiene menor riesgo de rotura. Además, existe menor riesgo de deslizamiento, ya que el anillo externo no lo permite, no se han descrito casos de alergia, cubre los genitales externos incluso labios mayores, la mujer puede decidir usarlo antes de que el hombre tenga la erección y también sirve para el sexo anal. Son más caros que los preservativos masculinos, pero pueden ser útiles en las relaciones heterosexuales cuando no pueda utilizarse el preservativo masculino o cómo alternativa a éste.

Los espermicidas y otros métodos anticonceptivos, incluido el diafragma, sin efecto de barrera mecánica, no sirven para prevenir ITS (179).

1.16.3 DETECCIÓN PRECOZ

El diagnóstico precoz de las ITS es de suma importancia tanto para los pacientes como para la salud pública. Existen numerosos pacientes que, aun siendo contagiosos, son asintomáticos, y otros que, siendo sintomáticos, en ocasiones no buscan asistencia adecuada por temor al estigma o por no tener una percepción clara del riesgo de padecer una ITS (217,218).

El cribaje de ITS se ha de basar en la historia sexual de cada paciente (orientación sexual y prácticas sexuales de riesgo). A partir de ella se puede orientar hacia la necesidad de hacer revisiones periódicas.

Un ejemplo de la efectividad que puede tener la detección precoz son los programas neonatales de prevención de ITS, incluyendo el VIH, aunque en los últimos años se evidencia en España un aumento de los casos notificados de sífilis congénita, cuyas causas están pendientes de evaluar (219). La prevención de la transmisión de las ITS de la madre infectada al hijo se basa en el cribado protocolizado, en todas las mujeres embarazadas, para el VIH, marcadores del virus de la hepatitis B y sífilis. Además, si existe sospecha de riesgo se descartará la infección por virus de la hepatitis C, clamidias y por gonococo (220). Además de permitir el diagnóstico precoz de las embarazadas infectadas, estos programas son una medida de prevención primaria de primer orden al reducir la transmisión vertical de las ITS.

1.16.4 EVALUACIÓN Y MANEJO DE LOS CONTACTOS SEXUALES DE PERSONAS CON ITS

La búsqueda activa de casos entre los contactos del paciente con una ITS, o caso índice, para ser evaluados es esencial para cortar la transmisión de las ITS y prevenir la reinfección del paciente. El procedimiento incluye: informar a las parejas sexuales del caso índice de su exposición, diagnosticar y tratar si es necesario y aconsejar sobre la prevención de infecciones futuras (221). El periodo de búsqueda y notificación de contactos sexuales depende de la ITS diagnosticada (219).

Existen datos de que la investigación de contactos es efectiva para detectar nuevas ITS (222), pero no es una actividad fácil, por razones de índole práctica o a causa de las connotaciones éticas y emocionales que la rodean (223). En una encuesta realizada en catorce países de la Unión Europea (UE) y en Noruega, sólo ocho tenían guías nacionales al respecto, y sólo en cinco esta actividad estaba incluida en los programas de salud pública. Aunque sólo en Noruega y Suecia la investigación de contactos es obligatoria, se realiza en la mayoría de los países, sobre todo en ITS bacterianas (gonococia, sífilis). Este estudio también muestra que, en la mayoría de los países, la búsqueda de contactos se realiza sobre todo en consultas específicas de ITS y menos en otros centros sanitarios, un aspecto a tener en cuenta allí donde las ITS se diagnostiquen mayoritariamente en consultas no monográficas (224).

La comunicación a los contactos de la posibilidad de infección puede realizarla el caso (el paciente es el encargado de informar a sus contactos), el médico responsable del caso o bien otros profesionales sanitarios dedicados expresamente a esta tarea (bien de manera inicial o condicionada a que el paciente no informe a sus parejas en un tiempo acordado). No existe acuerdo claro sobre cual es la mejor estrategia. En una revisión sistemática realizada en 2001, la notificación al contacto realizada por un profesional sanitario, con consentimiento del paciente, se mostró más efectiva en algunas ITS como la gonococia o sífilis (219), pero otros autores destacan que este abordaje es más costoso en recursos y menos aceptado por los pacientes (223). La OMS recomienda que sea el paciente el que notifique su situación a sus contactos (57) y los CDC no se decantan por un sistema u otro (179). En el estudio de los países de la Unión Europea (UE) y Noruega mencionado previamente (224) se encontró que, generalmente, la investigación de contactos se hacía a través del paciente, aunque la intervención del médico se ofrecía como un servicio adicional en cinco de los quince países consultados; sin embargo, no fue posible evaluar la efectividad de estas estrategias, ya que tan solo Dinamarca recoge información sistemática sobre los contactos investigados.

Cuando el paciente es el encargado de realizar este proceso, en algunos lugares se recurre a darle tratamiento para que se lo proporcione a su pareja (221). Esto puede hacerse cuando existe elevada sospecha de que la/s pareja/s del caso no acudirán a un centro sanitario, y sólo en el caso de infección por clamidia o gonococo.

1.16.5 INMUNIZACIÓN FRENTE A LAS ITS

En las personas susceptibles se pueden prevenir algunas ITS mediante la vacunación (225). En España, las estrategias de vacunación frente a la hepatitis B en niños y adolescentes han conseguido que la gran mayoría de los nacidos a partir de 1980 estén vacunados. No obstante, todavía son muchos los adultos no vacunados que mantienen prácticas de riesgo. Por ello, debe vacunarse frente a la hepatitis B a todo paciente evaluado por cualquier ITS que no haya pasado la infección ni esté vacunado (179). La vacuna de la hepatitis A está indicada en HSH, en UDVP, personas con múltiples relaciones sexuales y trabajadores sexuales (179). Se dispone de vacuna combinada de hepatitis A y B (226).

Se dispone de tres vacunas frente al VPH: una bivalente, que incluye los tipos oncogénicos principales (16 y 18), responsables de casi el 70% de los casos de cáncer de cuello uterino y lesiones precancerosas; otra tetravalente, que incluye además de los tipos anteriores otros asociados a verrugas genitales (6 y 11); y otra nonavalente (Gardasil 9) que se dirige a los mismos tipos de VPH que la vacuna cuadrivalente (6, 11, 16 y 18), así como a los tipos 31, 33, 45, 52 y 58. La base del desarrollo de las vacunas profilácticas es a partir de las VLPs (virus-like particles). Cada VLP genera anticuerpos tipo-específicos. Estas vacunas estrictamente proteicas sirven para prevenir infecciones por VPH, y deben aplicarse antes de tener la infección por VPH por lo que su administración se recomienda antes del inicio de las relaciones sexuales. En España están autorizadas y de venta en farmacias desde septiembre de 2007 e incluidas en el calendario vacunal en niñas de 11-14 años desde enero de 2008 (227,228). Todas son vacunas profilácticas, diseñadas para prevenir la infección inicial por VPH y las lesiones posteriores asociadas con el VPH. Las vacunas terapéuticas, diseñadas para inducir la regresión de las lesiones existentes asociadas al VPH, están en desarrollo, pero actualmente no se encuentran disponibles (229).

La implantación de la vacunación sistemática ha de complementarse con programas de educación sexual para niños y padres, a fin de evitar una falsa protección frente a otras ITS que conlleve el desuso del preservativo, y de la necesidad de continuar con el cribado en la población vacunada, ya que la vacuna protege únicamente frente a siete de cada diez cánceres. Incluso después de lograr una cobertura generalizada de la población con la vacuna, el cribado mediante pruebas de Papanicolaou deberá seguir realizándose para cubrir aquellas mujeres en riesgo de desarrollar cáncer de cérvix, bien porque estuvieran infectadas por el VPH 16 ó 18 antes de la disponibilidad de la vacuna o bien porque su infección se deba a un tipo de VPH no incluido en la vacuna. Hasta la fecha hay cuestiones sin resolver en relación a estas vacunas, como son el periodo de protección, la necesidad o no de administrar dosis de recuerdo, la inclusión de otros genotipos o la vacunación en niños.

1.16.6 VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA

El control de las ITS requiere el conocimiento de su situación epidemiológica y su monitorización a lo largo del tiempo, por lo que se deben notificar todas aquellas que sean de declaración obligatoria.

Actualmente la vigilancia de las ITS en los países de la UE es muy heterogénea lo que hace difícil realizar comparaciones entre países (230). Sin embargo, el European Center for Disease Control comenzó en 2008 a coordinar la vigilancia de las ITS en el ámbito de la UE y en el año 2009 se aprobaron las definiciones de caso para su notificación en toda la UE, por lo que es previsible una mejora de la situación en fechas futuras. Los principales cambios en la vigilancia epidemiológica de las ITS que han realizado las autoridades europeas son los siguientes: a) inclusión de la infección por *C. trachomatis* y el LGV entre las enfermedades de declaración obligatoria y b) recogida de un conjunto mínimo de variables para todas las ITS sometidas a vigilancia.

En España, hasta la fecha, la infección gonocócica, sífilis, sífilis congénita y la hepatitis B son de declaración obligatoria ante su simple sospecha, de forma numérica y con periodicidad semanal. De los casos de hepatitis B y sífilis congénita, se recoge además, información ampliada (231). En cuanto a las características de la notificación del VIH, existe legislación al respecto en la que se señala la necesidad de notificar todos los nuevos diagnósticos de VIH con un conjunto mínimo de variables (219). En el momento actual se está trabajando para adecuar los requerimientos europeos al sistema de vigilancia español en un futuro próximo.

Una fuente complementaria es el SIM que recopila diagnósticos confirmados microbiológicamente en una red de casi 50 laboratorios de centros sanitarios de España de *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* y Herpesvirus.

1.16.7 VACUNA FRENTE AL VHS

La investigación se ha centrado en el desarrollo de vacunas preventivas y/o terapéuticas para la infección por VHS. Sin embargo, el desarrollo de vacunas contra el VHS no ha tenido tanto éxito como los esfuerzos contra otro virus alfa-herpes, como el virus varicela-zoster (36). La correlación entre la inmunidad protectora y el VHS sigue siendo desconocida, lo cual es un obstáculo importante para el desarrollo de la vacuna contra el VHS (232). Los resúmenes de algunos de los principales ensayos de vacunas contra el VHS se enumeran a continuación.

1.16.7.1 INMUNOGENICIDAD Y EFICACIA PROTECTORA

Actualmente no se dispone de una vacuna contra el VHS que proteja contra la infección con VHS-1 o VHS-2 (233). Se han realizado varios ensayos de eficacia e inmunogenicidad de las vacunas contra VHS-2, con resultados dispares.

Se realizaron dos ensayos aleatorios controlados con placebo de una vacuna que contenía dos glucoproteínas del VHS-2 (gB2 y gD2) en parejas sexuales seronegativas al VHS-2 de pacientes seropositivos al VHS-2 y pacientes atendidos en clínicas de ITS (234). Un total de 2012 receptores de vacunas y 1135 sujetos con placebo se inscribieron en los dos ensayos combinados. Las tasas de adquisición de VHS-2 fueron las mismas en los receptores de vacunación y placebo (es decir, 4,2 y 4,6 por 100 años-paciente, respectivamente).

Se evaluó una vacuna recombinante similar a la subunidad D de la glucoproteína VHS-2 en sujetos cuyas parejas habituales tenían antecedentes de herpes genital. No se observó un beneficio general a favor de la vacunación. Sin embargo, un análisis de subconjunto se observó una eficacia significativa de la vacuna (es decir, 74%) sólo entre aquellas mujeres que fueron seronegativas para VHS-1 y VHS-2 al inicio del estudio (235).

A la luz de estos resultados, se diseñó otro gran ensayo clínico para evaluar la eficacia de una vacuna de glucoproteína D VHS-2 en comparación con una vacuna placebo (es decir, la vacuna contra la hepatitis A) entre 8323 mujeres que fueron seronegativas para la infección por VHS-1 y VHS-2 (233). En términos generales, la vacuna contra el VHS no fue eficaz

para prevenir la infección o la enfermedad relacionada con el VHS durante los veinte meses de seguimiento. La vacuna mostró una eficacia moderada contra la infección por VHS-1 (35%; IC del 95%: 13-52) y la enfermedad genital asociada al VHS-1 (58%; IC del 95%: 12-80). Si bien la vacuna fue inmunogénica al séptimo mes de su administración, los anticuerpos neutralizantes fueron indetectables en el mes 16 del estudio. Las razones de los resultados de eficacia dispares en los diversos ensayos no están claras, y, no se prevé que a corto plazo una vacuna segura y efectiva contra el VHS pueda estar disponible.

1.16.7.2 VACUNA TERAPÉUTICA

Se han realizado varios ensayos clínicos de vacunas terapéuticas para "estimular" la inmunidad natural en personas con infección previa por VHS-2 en un esfuerzo para disminuir las recurrencias (236–239).

Un ensayo de la vacuna gD2 / alum mostró que la inmunización de personas seropositivas al VHS-2 con antecedentes de herpes genital redujo el número de recurrencias (0,42 por mes en vacunas versus 0,55 en receptores de placebo) (236). Sin embargo, en otros dos ensayos clínicos, uno de una vacuna similar y otro que usaba una vacuna VHS con replicación defectuosa, no demostraron beneficio clínico alguno (237,238).

Varios ensayos terapéuticos de la vacuna VHS-2 están en curso en este momento, y dos vacunas han demostrado una eficacia parcial en la reducción de la eliminación del virus después de la inmunización. Se están realizando más estudios sobre estas vacunas para optimizar la dosis, el régimen de dosificación y el impacto en las recidivas.

1.17 NUEVAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

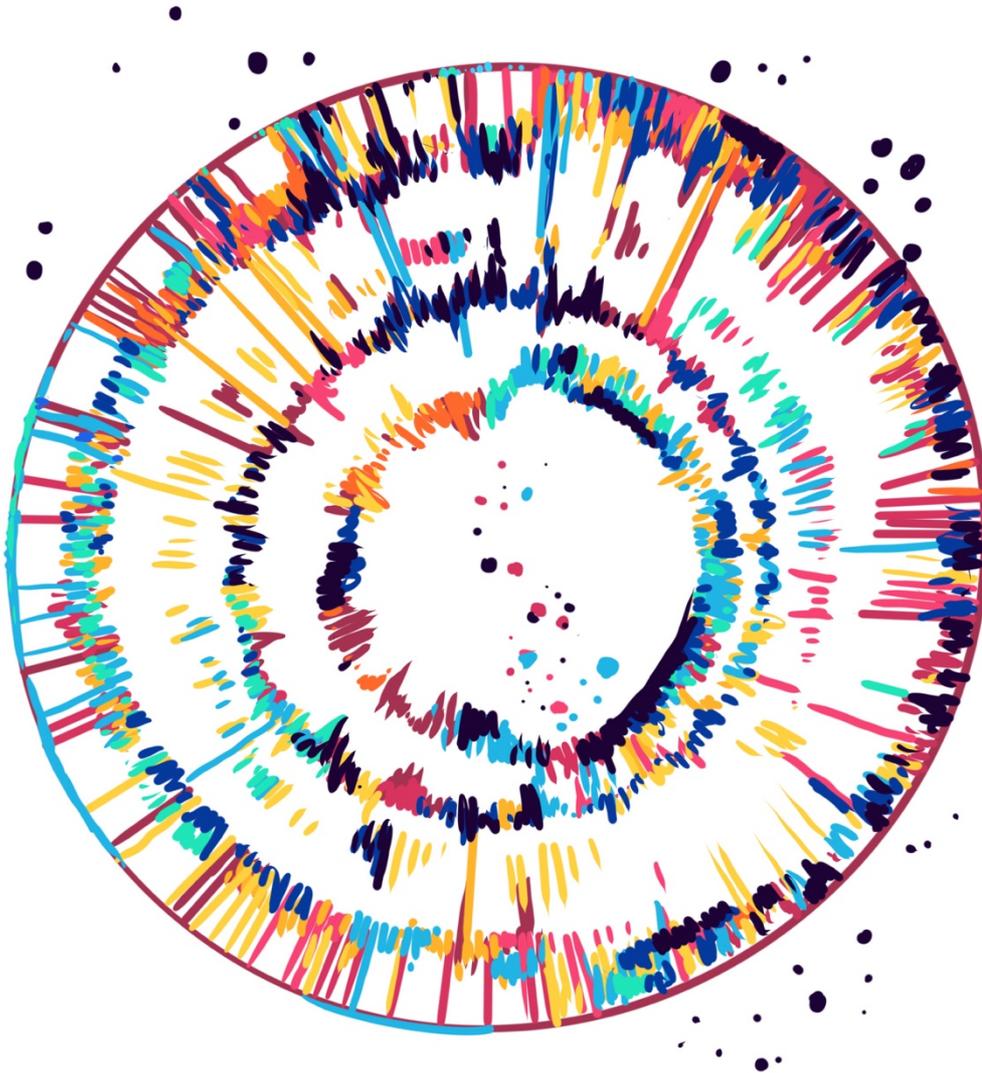
Actualmente se están evaluando diversos agentes tópicos y orales para la prevención de la adquisición y eliminación del VHS-2. Como ejemplo, tenofovir, cuando se administra para la profilaxis previa a la exposición al VIH (PrEP) a un paciente negativo para VHS-2, también puede reducir el riesgo de adquirir VHS-2 (240).

En un ensayo clínico aleatorizado donde se administró PrEP oral diaria a parejas discordantes con VIH-1 en África subsahariana, el riesgo de adquisición de VHS-2 en personas que recibieron tenofovir disoproxil fumarato solo, o en combinación con emtricitabina, se redujo en un 30% (241).

En otro estudio se evaluó el efecto de tenofovir en gel administrado por vía vaginal en la adquisición de VHS-2 en mujeres con negatividad para VHS-2 en Sudáfrica. La incidencia de infección por VHS-2 disminuyó significativamente en el grupo que recibió tenofovir en gel en comparación con placebo (10 versus 21 casos por 100 personas-año, índice de incidencia de 0,49) (242).

El papel del tenofovir en gel en la disminución de la diseminación viral entre las mujeres con infección por VHS-2 es menos claro. En un ensayo clínico aleatorizado en 64 mujeres inmunocompetentes con infección sintomática por VHS-2, el gel vaginal de tenofovir no redujo significativamente la diseminación viral o la duración en número de días de las lesiones genitales (243).

Se necesitan estudios adicionales antes de que estos agentes puedan ser recomendados de forma generalizada para prevenir el VHS-2.



2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

2.1 HIPÓTESIS DE TRABAJO

El herpes genital es una infección de transmisión sexual caracterizada por presentar múltiples recurrencias a lo largo del tiempo, cuya incidencia se estima estar aumentando durante las últimas décadas. Existen limitados datos epidemiológicos actualizados en nuestro entorno sobre la infección genital herpética. Según diversos estudios, la infección parece afectar a grupos de menor edad que junto al curso recurrente de la enfermedad hace prever un aumento de la demanda asistencial así como de las complicaciones derivadas de la infección en determinados grupos de riesgo (12,13).

El presente estudio descriptivo tiene como finalidad realizar un análisis retrospectivo de las características de la población afectada de herpes genital así como estudiar las principales asociaciones entre sus principales factores de riesgo durante un periodo de quince años. Entre sus objetivos de estudio se pretende estimar una predicción del comportamiento futuro de la infección herpética que ayudaría no sólo predecir el comportamiento del herpes genital sino también emplearse para la planificación de recursos sanitarios, en relación a las predicciones de demanda que se estimen para el futuro. Datos de gran importancia para la gestión sanitaria pública y la vigilancia de la salud.

2.2 OBJETIVOS

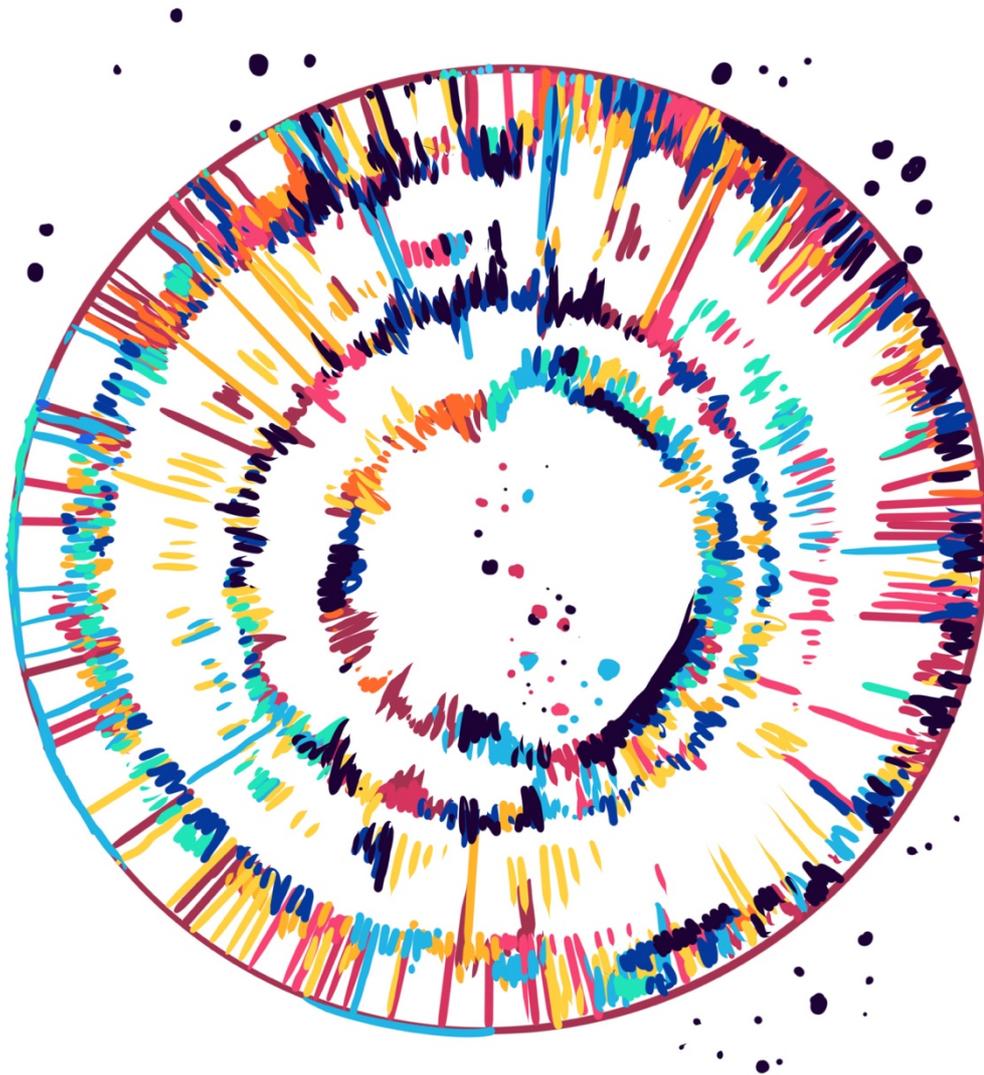
2.2.1. GENERALES

- Realización de un estudio epidemiológico transversal o de corte de la prevalencia de herpes genital en un Centro de ITS.
- Tipificación del virus herpes simplex mediante PCR en las lesiones genitales y análisis de la tendencia del serotipo 1 y 2 del VHS en los casos de herpes genital diagnosticados desde 2008 hasta 2017.
- Predicción de la tendencia del herpes genital desde 2017 hasta 2027 tomando como referencia datos históricos de pacientes atendidos en el Centro de ITS en el periodo comprendido entre el año 2002 y 2017.

2.2.2. ESPECÍFICOS

- Definir las características clínicas y sociodemográficas mediante un análisis descriptivo del comportamiento de la infección genital por VHS durante el periodo comprendido entre el año 2002 y 2017.
- Realizar un análisis inferencial entre los principales factores de riesgo asociados a la infección genital herpética.

- Caracterizar, según un modelo de series temporales, el comportamiento del herpes genital durante quince años y estimar una predicción de su evolución epidemiológica a diez años, estratificación del estudio predictivo atendiendo al número total casos, PCR del VHS, sexo y condición sexual.



3. MATERIAL Y MÉTODO

3.1 DISEÑO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio descriptivo e inferencial de los pacientes diagnosticados de herpes genital atendidos en el Centro de ITS de Sevilla durante el periodo de 2002 hasta 2017.

3.2 SELECCIÓN DE PARTICIPANTES

Se seleccionaron aquellos pacientes que consultaron en el Centro de ITS de Sevilla, fueron diagnosticados de herpes genital por un facultativo y su historia clínica haya quedado reflejada en el sistema informático ITS DIRAYA durante el periodo de enero de 2002 hasta diciembre de 2017.

3.3 SUJETOS DE ESTUDIO

Pacientes que consultaron por patología genital y/o contacto sexual de riesgo que según criterio médico hayan sido diagnosticado de herpes genital.

La inclusión de los pacientes se realizó mediante un muestreo consecutivo no probabilístico.

Se incluyeron aquellos pacientes que presentaran diagnóstico de herpes genital clínico y/o de laboratorio, y que cumplieran los criterios de inclusión.

3.4 ÁMBITO DEL ESTUDIO

3.4.1 LUGAR

El estudio se lleva a cabo en el Centro de ITS de Sevilla.

Su creación fue aprobada en junio de 1986 mediante el programa para la prevención y control de las ITS, junto con los centros de Málaga, Granada y Cádiz. Se crearon como dispositivos de apoyo específicos de atención primaria. En los próximos dos años se llevaría a cabo la remodelación de los centros, el equipamiento, la elaboración de manuales de actuación, diseño de material educativo y la creación de la historia clínica confidencial y codificada.

La apertura del Centro de ITS de Sevilla data de mayo de 1989, y se ubicó inicialmente en el centro de la ciudad para facilitar el acceso de los usuarios. Actualmente esta situado en la Calle Sor Gregoria de Santa Teresa s/n - Hospital Duque del Infantado.

Atiende a la población de la provincia de Sevilla, Huelva y Córdoba. Está dotado de una sala de espera, una recepción, dos consultas médicas, una consulta de enfermería y un laboratorio. El equipo profesional está formado por dos dermatólogos, un médico de

atención primaria, tres enfermeros y dos auxiliares administrativos. Es un centro adscrito a la UGC Dermatología del Hospital Universitario Virgen Macarena.

Para garantizar un óptimo procesamiento de las muestras, se utilizan los medios de transporte y las torundas adecuadas, se mantienen a la temperatura necesaria y se procesan en el laboratorio de Microbiología del Hospital Universitario Virgen de Valme.

El objetivo general del centro es disminuir la incidencia, complicaciones y secuelas de las ITS mediante el diagnóstico precoz y correcto, el tratamiento eficaz, la investigación de los contactos sexuales y la educación sanitaria de la población.

Los objetivos específicos son:

1. El control de los colectivos con prácticas de riesgo.
2. Proporcionar información y colaborar estrechamente con los centros epidemiológicos de referencia para los sistemas de declaración obligatoria (EDO).
3. Actuar como punto de referencia y apoyo de Atención Primaria y del resto de profesionales sanitarios.
4. Formación mediante cursos y rotación de residentes (EIR obstétrico-ginecológico y MIR de dermatología, ginecología, medicina de familia, medicina interna y microbiología).
5. Realizar una memoria anual y la producción científica.

La captación de los pacientes proviene de los profesionales sanitarios, ONG o internet. Se trata de un centro abierto donde los usuarios pueden solicitar cita directamente sin necesitar derivación.

La citación es acorde a la sintomatología que presenta el paciente. Existen tres tipos de citas programadas:

- Urgente: paciente con úlcera genital, exudado o secundarismo. Será atendido en un plazo máximo de 24-48 horas.
- Preferente: gestantes y seguimientos de contacto. Tiempo de espera máximo 7 días.
- Normal: pacientes asintomáticos. Tiempo de espera medio entre 15-20 días.

El centro tiene un horario de atención al público ininterrumpido de 9:00-19:00h, dividido en dos jornadas de mañana y tarde. De las citaciones programadas se estima un 15-20% de ausencias.

El sistema informático es independiente de la Historia de Salud Única, ya que tiene un acceso restringido. A cada paciente se le asigna un número de identificación que garantiza el anonimato y la absoluta confidencialidad de los datos con el fin de fomentar la captación de la población diana.

En la historia clínica se recoge una anamnesis detallada:

- a) Síntomas y tiempo de duración.
- b) Contacto sospechoso.
- c) Pareja/s estables, parejas /mes/año.
- d) Tiempo desde la última relación sexual con pareja y/o contacto sospechoso.
- e) Conducta y prácticas sexuales.
- f) Uso del preservativo en qué prácticas y con quién
- g) ITS anteriores.

h) Consumo de drogas.

i) Vacunas.

Además en la misma visita se realiza una toma de muestras, dependiendo de las prácticas sexuales, y serología. Valoración y exploración física completa y minuciosa. Se establece un diagnóstico, tratamiento, educación y consejo sanitario. Todo en un acto único (diagnóstico, tratamiento y prevención).

3.4.2 TIEMPO

Se estudian pacientes diagnosticados de herpes genital desde enero 2002 hasta diciembre 2014.

3.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

En el estudio se han incluido aquellos pacientes que cumplieran un criterio clínico y/o un criterio analítico compatible con el diagnóstico de herpes genital.

3.5.1 CRITERIOS CLÍNICOS

- Pacientes con clínica dermatológica aguda sugestiva de herpes genital: lesión cutánea maculo-pápulo-vesicular dolorosa localizada en área genital (genitales externos, cérvix, glúteos, perianal o muslos) que, después de una valoración por el personal médico, sean diagnosticados de primoinfección o recidiva de herpes genital.
- Pacientes con clínica de úlcera genital dolorosa localizada en área genital (genitales externos, cérvix, glúteos, perianales o muslos), que después de una valoración por el personal médico, sean diagnosticados clínicamente de herpes genital.
- Pacientes asintomáticos en el momento de la consulta, pero que presentaron lesiones en el área genital en los días previos compatibles con herpes genital, y que son derivados por diferentes vías (atención primaria, urgencias hospitalarias o como contacto sospechoso) al Centro de ITS para examen global y despistaje de otras ITS.

3.5.2 CRITERIOS DE LABORATORIO

Pacientes que presentasen al menos uno de los siguientes:

1. Aislamiento del virus herpes simplex de muestra clínica (líquido vesicular) en cultivos de líneas celulares.
2. Detección de ácido nucleico del VHS en una muestra clínica (PCR).
3. Detección de antígeno viral por Inmunofluorescencia directa (IFD), utilizando anticuerpos monoclonales específicos.

3.6 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes que no den su consentimiento de forma explícita para la obtención de muestras biológicas.
2. Pacientes valorados en la consulta por personal médico con alta sospecha diagnóstica pero que rechazan la realización de pruebas de laboratorio confirmatorias.
3. Pacientes que presentasen criterios de patología dermatológica urgente y/o alteraciones de constantes vitales (fiebre, hipotensión).
4. Pacientes remitidos por personal sanitario diagnosticados de herpes genital en otro centro (urgencias hospitalarias o centro de salud), que tras la valoración y/o solicitud de pruebas complementarias se haya descartado infección por herpes genital.
5. Paciente con exudado genital sin lesiones vesiculares, úlceras genitales ni perigenitales.
6. Paciente que ya hubiese ingresado en el presente estudio.

3.7 TAMAÑO MUESTRAL

Para la determinación de una muestra adecuada se tomaron como referencia los datos sobre proporciones publicados por Navarro Ortega y cols. (15). Con un nivel de significación del 5% (0,05), un poder estadístico del 80% (0,8) y una precisión del $\pm 3,5\%$ para la estimación de los correspondientes intervalos de confianza del 95%, se requeriría una muestra total de 164 pacientes. Los cálculos se realizaron con el módulo STATCALC del programa EpiInfo 2000 y un porcentaje de pérdidas del 15%.

Se calculó el tamaño muestral para la estimación de una proporción:

-El nivel de confianza o seguridad ($1-\alpha$). El nivel de confianza prefijado da lugar a un coeficiente (Z_{α^2}). Para una seguridad del 95% = 1,96.

-La precisión que deseamos para nuestro estudio: $d= 0,03$

-Proporción esperada del parámetro que queremos medir: En nuestro estudio la proporción esperada de herpes genital en la población es de 4% según la bibliografía consultada (244).

- $Z_{\alpha^2} = 1.96^2$ (ya que la seguridad es del 95%)
- p = proporción esperada (en este caso 4% = 0.04)
- $q = 1 - p$ (en este caso $1 - 0.05 = 0.95$)
- d = precisión (en este caso un 3%)
- $n = 164$

3.8 DEFINICIÓN DE VARIABLES

Las variables obtenidas de las historias clínicas de los pacientes diagnosticados de herpes genital del registro de las consultas del Centro de ITS de Sevilla desde enero 2002 hasta diciembre 2017.

Las variables que se recogerán son las siguientes:

- Fecha de la consulta.
- PCR virus aislado, pudiendo ser VHS tipo 1 o VHS tipo 2. Variable categórica/ cualitativa nominal.
- Edad en años de los pacientes, distribuida en intervalos comprendidos: <18 años, 18-25 años, 26-35 años y >35 años. Variable cuantitativa continua.
- Sexo: varón o mujer. Variable categórica dicotómica.
- Condición sexual: heterosexual, homosexual, bisexual. Variable cualitativa nominal.
- Residencia habitual: Sevilla, otras provincias. Variable cualitativa nominal.
- Nacionalidad: española, centro-sudamericana, europea, africana y otros. Variable cualitativa nominal.
- Educación: analfabeto, primaria o secundaria, bachillerato y estudios universitarios. Variable cualitativa ordinal.
- Profesión: Sector primario, sector secundario, sector terciario, prostitución, profesionales técnicos y de los servicios de administración, estudiante, otro. Variable cualitativa nominal.
- Número de hijos: Variable cuantitativa discreta.
- Estado civil: soltero, casado, divorciado y viudo. Variable cualitativa nominal.
- Edad de la primera relación sexual: Variable cuantitativa continua.
- Número de parejas sexuales diferentes al mes y al año: Variable cuantitativa discreta.
- Método anticonceptivo principal: preservativo, anticonceptivos hormonales y DIU, coito interrumpido, ligadura/vasectomía, ninguno y otros. Variable cualitativa nominal.
- Método anticonceptivo secundario: preservativo, anticonceptivos hormonales y DIU, coito interrumpido, ligadura/vasectomía, ninguno y otros. Variable cualitativa nominal.
- Síntomas del paciente y de su pareja habitual: Variable cualitativa nominal.
- Otras infecciones de transmisión sexual concomitantes: Variable cualitativa nominal.
- Diagnóstico principal: herpes genital primoinfección, herpes genital recurrente.
- Diagnóstico secundario y diagnóstico terciario:
 1. Tricomoniasis, infección por *Chlamydia trachomatis*, infección por *Neisseria gonorrhoeae*, vulvovaginitis por *Candida*, vaginosis bacteriana, balanitis candidiásica.
 2. Infección por VIH y patología asociada a SIDA.
 3. Sífilis primaria, chancro y sífilis secundaria.
 4. Infección por VPH, condilomas acuminados y moluscos contagiosos.
 5. Otras: venerofobia, liquen, escabiosis, eccema, ASCUS displasia leve.
 6. No consta otro diagnóstico.
- Tratamiento principal y tratamiento secundario: aciclovir 200 mg, valaciclovir 500 mg, famciclovir 125 mg, famciclovir 250 mg y sin tratamiento. Variable cualitativa nominal.

- Tratamiento terciario:

1. Nitrógeno líquido, podofilino, extirpación, 5-Fluorouracilo, imiquimod, extracto hoja del té.
2. Antibióticos: Azitromicina, penicilina, trimetropin, cefoxitina, doxiciclina, eritromicina, amoxicilina.
3. Escabicidas.
4. Derivados imidazólicos.
5. Vacuna VHB y VHA.
6. Otros: alcohol yodado, corticoides tópicos, ácido fusídico crema, antiinflamatorios.
7. Sin tratamiento.

3.9 FUENTES Y RECOGIDA DE INFORMACIÓN

3.9.1 FUENTE DE DATOS

Para acceder a la información necesaria para llevar a cabo el estudio se solicitó autorización a los responsables de Comité Ético del Hospital Universitario Virgen Macarena (comité ético del Hospital Virgen Rocío-Macarena, Sevilla).

Durante todo el proceso de manejo de información sensible, los datos de los pacientes incluidos en el estudio se encontraron en todo momento anonimizados, no mostrándose ningún dato personal que pudiera identificar al paciente. La información fue recogida de la historia clínica cumplimentada por el médico de atención primaria o el dermatólogo a través del sistema informático ITS-Diraya.

Las variables se obtuvieron del plan de actuación descrito en la historia clínica del paciente y del sistema de gestión clínica del Centro de ITS Sevilla.

3.9.2 LUGAR DE RECOGIDA DATOS

Los datos se recogieron a través de un terminal ubicado en una consulta física del Centro de ITS de Sevilla, ubicado en Hospital Duques del Infantado previa firma de un documento de confidencialidad por parte del investigador principal.

El acceso a las historias clínicas se llevó a cabo mediante las bases de datos:

- Sistema de historia clínica electrónica del SAS llamado Diraya.
- Sistema de Citaciones de Gestión Clínica del paciente.

Una vez conseguidos los permisos necesarios, se comenzó con la recogida de información y los datos obtenidos se registraron manualmente en una base de datos organizada en filas y columnas y cifrada por clave, diseñada específicamente para el proyecto, usando la aplicación Excel del paquete Microsoft Office.

3.9.3 DIFICULTADES PARA RECOGIDA DE DATOS

Debido a que se trata de un estudio retrospectivo basado en una base de datos propia del Centro de ITS, no se han tenido en cuenta las primoinfecciones o recidivas herpéticas diagnosticadas fuera de este centro; como en los centros de salud, en los servicios de

urgencias hospitalarias o en las consultas de dermatología de la provincia de Sevilla. Por ello se han tenido en cuenta sólo los pacientes atendidos en el Centro de ITS, pudiendo afectar a la validez externa en la interpretación de los resultados de nuestra población de estudio.

Desde el punto de vista del diagnóstico, la investigación de la PCR del VHS no se comenzó a utilizar en el servicio de microbiología del Hospital Virgen de Valme para el diagnóstico del herpes genital hasta febrero de 2008. Por ello, los pacientes diagnosticados de herpes genital antes de febrero de 2008 no fueron incluidos en el estudio de la variable PCR, pudiendo afectar a la potencia estadística y a su vez ésta a la validez interna de nuestro estudio.

3.9.4 PLAN DE ANÁLISIS DE LOS DATOS

En primer lugar se llevó a cabo un análisis descriptivo de las variables del estudio. En este apartado veremos un análisis descriptivo y gráfico de las principales variables objeto de estudio de nuestro trabajo. Se usarán medidas de centralización y de dispersión para describir a la población de estudio.

Las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico. Se describirán las frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas.

Incluiremos también la prueba de normalidad de las variables cuantitativas para en futuros contrastes de hipótesis saber si debemos aplicar test paramétricos o no paramétricos.

Hay que recordar que si el número de datos es mayor de 50 debemos considerar para la prueba de normalidad el estadístico de Kolmogorov-Smirnov y si es menor de 50 el de Shapiro-Wilk.

En el análisis inferencial valoraremos si las principales variables de nuestro trabajo son independientes respecto a ciertas variables que utilizaremos como factores; es decir, se recurre a comparar las medias de las distribuciones de la variable cuantitativa en los diferentes grupos establecidos por la variable categórica. Se utilizaron diferentes métodos estadísticos dependiendo de si la variable principal cuantitativa se distribuye normalmente o no, y si la variable categórica tiene dos o más de dos categorías.

Hay que recordar también, que dentro de los test paramétricos, cuando la variable categórica tiene dos categorías utilizaremos la prueba de la T de Student y si tiene tres o más categorías la comparación de medias se realiza a través del análisis de la varianza ANOVA. En los no paramétricos, cuando la variable categórica tiene dos categorías utilizaremos el test U de Mann-Whitney y si son tres o más grupos la prueba de Kruskal Wallis. En el caso de querer ver la independencia entre dos variables cualitativas debemos aplicar el test chi-cuadrado.

Para comparar los grupos de estudio emplearemos test de contraste de hipótesis para variables cuantitativas y/o cualitativas dependiendo de si sus valores siguen una distribución normal o no.

Como medida de magnitud del efecto se usará el riesgo relativo y sus correspondientes límites del intervalo de confianza al 95%.

El análisis de series temporales presenta un conjunto de técnicas estadísticas que pretenden, además de estudiar y modelizar el comportamiento de una variable que evoluciona a lo largo del tiempo, realizar previsiones de los valores que se alcanzará en el

futuro. Con el análisis de series temporales se pretende extraer las regularidades que se observan en el comportamiento pasado de la variable; es decir, obtener el mecanismo que la genera, para tener un mejor conocimiento de la misma en el tiempo. Además, bajo el supuesto de que las condiciones estructurales que conforman la serie objeto de estudio permanecen constantes, también se trata de predecir el comportamiento futuro. Para el análisis de series temporales se ha tenido en consideración las siguientes variables: número total casos, sexo, PCR VHS, condición sexual y diagnóstico principal.

3.10 SEGOS Y LIMITACIONES

3.10.1 CONTROL DE SEGOS

Un error sistemático o sesgo es un error que consistentemente tiene lugar en cada medición pero que, además, ocurre siempre en la misma dirección. Los errores sistemáticos afectan a la validez interna del estudio, y por lo tanto, indirectamente a la validez externa del mismo. Se caracterizan por:

- Afectar más a la validez que a la precisión del estudio.
- Desviar las estimaciones de la asociación en una sola dirección.
- Ser predecibles (pueden subestimar o sobrestimar el efecto real).
- Ser en parte evitables mediante una mejora en el diseño o en el análisis de los datos.

Los sesgos pueden originarse en cualquier fase de la investigación, en la revisión bibliográfica, en la selección de participantes, en la obtención de los datos, en el proceso de medición, en el análisis e interpretación de los resultados, y finalmente, en la fase de publicación.

Los principales sesgos que se han tenido en cuenta durante el diseño del estudio con el propósito de evitar o disminuir al máximo la posibilidad de incurrir en dichos errores son:

1. Sesgo de confusión: En los estudios observacionales el sesgo de confusión se puede entender como un problema de comparabilidad cuyo origen está ligado a la imposibilidad de realizar una asignación aleatoria de la exposición en los sujetos de estudio. Dicho sesgo se controlará en la fase análisis mediante el uso de técnicas multivariantes.

2. Sesgo de información: Son errores en los que se incurre durante los procesos de medición en la población en estudio. Mientras que las estimaciones de exposición realizadas mediante entrevista clínica estarán sujetas a diferentes tipos de error como lo serían la memoria de los participantes y la comprensión de las preguntas, en el caso del biomarcador (PCR). Serán fuentes de error los procedimientos utilizados para obtener la muestra, el transporte y conservación de esta, así como los diferentes procedimientos de laboratorio que se necesiten utilizar para su medición. Para minimizar este sesgo además del criterio clínico del médico, se utiliza el *gold standar* para el diagnóstico del herpes genital que es la PCR con una sensibilidad del 94% y una especificidad del 96%, excepto en las primeras 24 horas de la infección donde hay un 10% de falsos negativos (245).

Dentro de los sesgos de información debemos tener en consideración:

- El sesgo de inaceptabilidad: por el cual se podrían infravalorar las exposiciones que se perciben como riesgo o socialmente poco aceptadas, como el número de parejas mensuales, anuales, padecimiento de ITS previas, o pertenencia a grupos de riesgo.

3.10.2 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Los estudios denominados de prevalencia, investigan simultáneamente la exposición y la enfermedad en una población bien definida en un momento determinado. A pesar de realizar un estudio de la evolución de la prevalencia del herpes genital, esta medición simultánea no permite conocer la secuencia temporal de los acontecimientos y no es por tanto posible determinar si la exposición precedió a la enfermedad o viceversa.

Es un procedimiento no experimental, transversal (ausencia de seguimiento) en el que una comunidad o una muestra representativa de esta son estudiadas en un momento dado. La valoración de las variables se hace en el mismo momento. Hay que cerciorarse de que la muestra elegida sea representativa de la población de estudio ya que cada sujeto del estudio sólo es valorado en una ocasión.

Los estudios descriptivos están destinados, como su nombre indica, a la descripción de variables en un grupo de sujetos por un período corto de tiempo, sin incluir grupo de control. Por ello no establecen secuencia de acontecimientos, no permiten asentar relación causal, ni establecer incidencia ni riesgo relativo y presentan potenciales sesgos descritos en el apartado específico.

En estos estudios, en cambio, sí es frecuente la utilización de medidas de centralización como frecuencias absolutas, frecuencias relativas, media, moda, valor máximo y valor mínimo, mediana, etc.

Los estudios transversales se utilizan fundamentalmente para conocer la prevalencia de una enfermedad o de un factor de riesgo. Esta información puede resultar de gran utilidad para valorar el estado de salud de una comunidad y determinar sus necesidades. Así mismo, sirven como todos los estudios descriptivos para formular hipótesis etiológicas.

Al utilizarse variables de resultado intermedias y no finales (por ejemplo mortalidad), se podría comprometer la validez externa del estudio, al no ser los resultados comparables entre diferentes poblaciones o comunidades.

No todos los pacientes con herpes genital son diagnosticados y/o tratados en el Centro de ITS; ya que existen pacientes valorados en consultas de atención primaria en centros de salud, urgencias hospitalarias y consultas dermatológicas que no se han incluido en este estudio, motivo que podría afectar a la validez externa del estudio.

Los resultados del estudio podrían guardar poca o nula relación con las preferencias de los pacientes, ya que no se ha considerado la realización de cuestionarios de escalas de calidad de vida.

3.11 CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio se llevó a cabo siguiendo las normas deontológicas reconocidas en la Declaración de Helsinki (revisión de Hong-Kong, septiembre de 1989) y siguiendo las recomendaciones de Buena Práctica Clínica de la CEE (Documento 111/3976/88 julio de 1990) y la normativa legal vigente española que regula la investigación clínica en humanos (Real Decreto 561/1993 sobre ensayos clínicos).

El protocolo fue valorado y aprobado por el Comité de Ética de la Investigación CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena-Virgen del Rocío de Sevilla.

3.11.1 CONSENTIMIENTO INFORMADO

Debido a que se trata de un estudio retrospectivo basados en datos anonimizados, no resulta pertinente la obtención del consentimiento informado del paciente para el análisis de variables de la base de datos.

Todos los participantes proporcionaron consentimiento oral previo a responder a un cuestionario sociodemográfico y de hábitos de vida sexual, así como permitir la toma de una muestra sanguínea y/u otros líquidos corporales. La identidad del paciente permaneció oculta durante todo el proceso de recogida de datos, recibiendo en su primera visita al Centro un número de historia independiente del que tiene en su hospital de referencia. Se mantuvo el anonimato durante todo el proceso en el Centro de ITS, así como en el procesamiento de muestras biológicas en el Hospital Universitario Virgen de Valme.

3.11.2 SALVAGUARDAR LA CONFIDENCIALIDAD DE LA INFORMACIÓN RECOGIDA

Todos los datos pertenecen a la Historia Clínica del paciente y aquellos que se extrajeron de ella para el estudio, fueron codificados para que sus datos personales no apareciesen en ningún documento fuera del Centro de ITS. La utilización de los datos se hizo cumpliendo lo establecido en las Leyes vigentes en España de protección de datos (LOPD) Ley Orgánica 15/1999 y Ley 41/2002 Básica de Autonomía del paciente.

3.11.3 CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS

El contenido de las hojas de recogida de datos, así como los documentos generados durante todo el estudio, han sido protegidos de usos no permitidos por personas ajenas a la investigación. Por lo tanto, la información generada de este proyecto es considerada estrictamente confidencial, permitiéndose, sin embargo, su inspección por las autoridades sanitarias pertinentes.

3.12 OBTENCIÓN Y PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS

3.12.1 DETECCIÓN MOLECULAR DEL VIRUS HERPES SIMPLEX

La PCR aumenta el porcentaje de detección de VHS en muestras mucocutáneas en un 11-41% comparado con el cultivo. Actualmente las nuevas técnicas de PCR a tiempo real están completamente automatizadas permitiendo la detección del VHS en un sistema cerrado con bajos tiempos de respuesta y bajo riesgo de contaminación. Además, permiten simultáneamente la detección y el tipado del VHS-1 y 2 en un sólo paso basándose en el análisis de las diferentes temperaturas de fusión de los amplicones específicos de VHS-1 y 2 (246).

El procedimiento a continuación descrito se realizó a todos los pacientes que presentaron lesiones vesiculares o ulcerativas sospechosas de infección por el VHS, así como a aquellos sin lesiones visibles pero que, por su historia clínica o antecedentes, se sospechó una posible infección por VHS. Este procedimiento se realiza en el laboratorio de microbiología molecular del Servicio de Microbiología del Hospital Universitario Virgen de Valme.

3.12.2 FUNDAMENTO

Los métodos basados en TAANs para la detección del VHS en muestras anogenitales, están diseñados para detectar cualitativamente y diferenciar VHS-1 y VHS-2, empleando distintos objetivos moleculares (ARNm o ADN) y utilizando distintos sistemas de amplificación: qPCR (PCR en tiempo real), TMA (realtime transcription mediated amplification), SDA (strand displacement amplification), LAMP (loop-mediated isothermal ADN amplification) o HDA (helicase-dependent amplification). Estos sistemas detectan regiones conservadas de los genes que codifican la glucoproteína B o la ADN polimerasa. La diferencia en el tamaño del fragmento de ADN amplificado permite su detección en un gel de agarosa en el que se visualizan los diferentes amplificados.

3.12.3 REACTIVOS Y PRODUCTOS

Se utilizaron los reactivos, controles y demás productos suministrados por el fabricante de la técnica. Nunca se utilizaron materiales que hubieran superado su fecha de caducidad.

3.12.3.1 DESCRIPCIÓN DE LOS REACTIVOS

- Iniciadores:

VHS-1 y VHS-2 (1º amplificación):

Sense- CGCATCATCTACGGGGACACGGA

Antisense- ATGACGCCGATGTACTTTTTCTT

Tamaño de amplicones de 194 pb

VHS-1 y VHS-2 (2º amplificación):

Sense- GTGTTGTGCCGCGGTCTCAC

Antisense- GGTGAACGTCTTTTCGAACTC

Tamaño de amplicones de 120 pb

- Tampón de lisis.

- Proteinasa K (20 mg/ml).

- Fenol-cloroformo-isoamilalcohol (25:24:1) (comercial, conservado en nevera y protegido de la luz; manipular en cabina de gases).

- Acetato amónico 7,5 M.

- Etanol absoluto frío (- 40°C).

- Etanol al 70% frío (- 40°C).

- Taq polimerasa (5 U/μl).

- Tampón TBE 10X.

- Bromuro de etidio (10 mg/ml); (debe manejarse con precaución, ya que es mutágeno y tóxico).

- Tampón de carga de gel (azul de bromofenol/xilencianol comercial).

- Agarosa al 4% en tampón TBE 1X (disolver 4 g en 100 ml de tampón TBE).

- ADN ladder 100 pb (Invitrogen®).

3.12.4 EQUIPOS Y MATERIALES DE LABORATORIO

Se utilizan los equipos adecuados para cada técnica siguiendo las indicaciones del fabricante.

3.12.4.1 MATERIALES

- Hisopos estériles (torunda) y tubo Eppendorf con 500 µl de agua destilada para resuspender la muestra tomada con el hisopo (exudado genital, raspado vesicular, líquido vesicular).
- Tubo de plástico de fondo cónico tipo Eppendorf.
- Micropipetas automáticas con émbolo o con puntas con filtro (0,5-20 µL, 20-200 µL).
- Botellas esterilizadas mediante calor seco para preparar tampones.
- Matraz de 200 ml para preparar geles de azarosa.
- Probetas y matraces de vidrio.
- Papel absorbente.
- Microplacas.
- Guantes acetonitrilo o similares.
- Porta objetos de dos anillos.
- Cubreobjetos.
- Gradillas.

3.12.4.2 INSTRUMENTAL

- Congelador -70°C.
- Congelador -20°C.
- Microcentrífuga para tubos de fondo cónico (tipo Eppendorf) y rotor angular, con velocidad de rotación mínima de 13.000 g.
- Agitador orbital tipo vortex.
- Termociclador.
- Fuente y cubeta de electroforesis para geles de agarosa.
- Baño de agua caliente con termostato.
- Balanza de precisión.
- Espectrofotómetro.
- Microondas para fundir la agarosa, o placa calefactora, o mechero Bunsen, con rejilla de amianto y pinzas de madera.

3.12.5 TOMA Y RECOGIDA DE MUESTRAS

Existen un conjunto de requisitos mínimos sin los cuales se hace difícil el diagnóstico adecuado de las ITS. Ejemplos de muestras inadecuadas son las de volumen escaso, las que son poco representativas o tienen pocas células, las obtenidas de lesiones cronicadas o después de iniciado el tratamiento antivírico, las que están en contacto con desinfectantes y las recogidas en recipientes no adecuados, almacenadas a una temperatura inadecuada o enviadas al laboratorio con demasiado retraso.

La toma de muestras y su transporte se realiza según las normas publicadas por la SEIMC (247). Si no se puede realizar una inoculación *in situ*, las muestras deben recogerse siempre utilizando medios de transporte adecuados.

Con aquellos pacientes que presenten lesión ulcerada en el área genital, se realiza una toma de muestra de la misma úlcera. La muestra adecuada para el estudio del VHS es el material procedente de vesículas o úlceras localizadas en el área anogenital. Las muestras adecuadas para el estudio virológicos son variadas e incluyen principalmente raspados de vesículas cutáneas, exudados de úlceras genitales o de mucosa rectal en el caso de proctitis. En mujeres, principalmente de vulva, vagina, exocérvix o área perianal. En hombres asientan preferentemente en glande, diáfisis del pene o área perianal. Para la toma de muestras se utiliza un hisopo de Dacron® o de alginato, montada en un mango flexible de plástico o aluminio. Sirve también un hisopo convencional de algodón y mango de madera. Se introduce en un tubo Eppendorf con agua destilada y se resuspende, presionando sobre las paredes del tubo.

La obtención de la muestra se realiza mediante el levantamiento de la epidermis, y frotando la lesión con la torunda para obtener células epiteliales (y líquido). Para las úlceras, se raspa suavemente la base de la lesión con la torunda para obtener células epiteliales. Se realiza un agotamiento de la muestra, es decir, se usan varias torundas, se inserta la torunda y se rota completamente para minimizar la posibilidad de falsos negativos (248). Cortar el mango de la torunda, e introducir en un tubo Eppendorf.

En ausencia de lesiones externas, se realiza toma de muestra del exudado uretral (hombre), exudado cervical o uretra (mujer), orina (hombres y mujeres), exudado vulvar/ vaginal (niñas prepúberes) y exudado vaginal (mujeres con histerectomía). En general los mejores resultados se obtienen a partir de las vesículas, y las lesiones primarias producen mejores resultados que las recidivantes.

3.12.6 MEDIOS DE TRANSPORTE Y CONSERVACIÓN DE LAS MUESTRAS

Es preciso prestar especial atención a las condiciones de transporte y almacenamiento de las muestras. Respecto a la conservación de las muestras, como norma general se debe garantizar el envío rápido de la muestra al laboratorio para asegurar la viabilidad y aislamiento de organismos. Además, hay que usar sistemas de transporte y medios de cultivo adecuados.

Si la muestra se va destinar a diagnóstico molecular se debe introducir inmediatamente la torunda en un medio de transporte para virus. El calor afecta a la viabilidad del VHS, por ello las muestras se envían refrigeradas al laboratorio y se mantienen así hasta su procesamiento, congelándolas al menos a -20°C (246).

3.12.7 PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS

La detección molecular del VHS mediante PCR en tiempo real (qPCR) se considera el método de diagnóstico de elección. Las distintas variantes de qPCR permiten

simultáneamente la detección y el tipado del VHS en un solo paso en base al análisis de las diferentes temperaturas de fusión de los amplicones específicos de VHS-1 y 2. En comparación con el cultivo celular, es más sensible y específica y aumenta los porcentajes de detección de VHS en muestras mucocutáneas en un 11-71%. Actualmente el diagnóstico molecular del herpes genital se puede realizar mediante alguno de los más de 15 equipos comerciales con marcado CE-IDV que existen en el mercado. Es siempre aconsejable seguir el protocolo y recomendaciones que proporcionan los fabricantes. En los casos que sea necesario un proceso de extracción de ácidos nucleicos previo, se emplearán los métodos que los fabricantes recomiendan, ya que son los que han sido validados para el uso con dichos protocolos.

3.12.7.1 CONTROLES POSITIVO Y NEGATIVO Y DE AMPLIFICACIÓN

Extraer y amplificar siempre al menos una muestra positiva de virus herpes simplex y una muestra negativa (es decir, los 2 µl de muestra se sustituyen por agua bidestilada estéril). Para confirmar que existen células en las muestras, y que el ADN se ha extraído correctamente y sin pérdidas durante el proceso de extracción, y que no existen inhibidores en la muestra que impidan el proceso de amplificación, debe amplificarse el gen de la betaglobina en cada una de las muestras.

3.12.7.2 EXTRACCIÓN DE ADN DE LA MUESTRA

Para la extracción de ADN de las muestras, se opta por métodos poco agresivos y sencillos, utilizando únicamente proteinasa K para destruir las proteínas que hay en la muestra (método de la proteinasa K) de exudados y raspados vesiculares.

Se trata previamente con tampón o solución de lisis, de forma que la muestra se diluye en la proporción 1,8 partes de muestra con 2 partes de la solución de lisis 2X. Los volúmenes más frecuentemente usados son 180 µl de la muestra y 200 µl de la solución de lisis 2X. Una vez la muestra está diluida con la solución de lisis, puede conservarse congelada durante un tiempo prolongado (mayor cuanto más baja es la temperatura).

- Método de la proteinasa K: Cuando se va a proceder a la extracción, a la mezcla anterior (400µl) se le añaden 20 µl de proteinasa K (20 mg/ml), o en la proporción adecuada según la cantidad de muestra utilizada para la extracción. Se agita en vórtex, se incuba en baño termostático a 56°C durante dos horas y se calienta posteriormente a 95°C durante diez minutos. Se usa este extracto para la amplificación.

3.12.7.3 AMPLIFICACIÓN Y REAMPLIFICACIÓN DEL ADN EXTRAÍDO

- Primera amplificación: añadir 2 µl del ADN extraído a un tubo Eppendorf en el que previamente se han depositado 25 µl de mezcla 2X de amplificación y 23 µl de agua bidestilada. Se preparan los tubos y se colocan en el termociclador programado para 40 ciclos, de 30 segundos cada ciclo a 96°C para la desnaturalización del ADN, 1 minuto a 52°C para el alineamiento, un minuto a 72°C para la extensión y diez minutos a 72°C de extensión final. A partir de esta primera amplificación, se carga un gel de agarosa y si se observa la banda del amplificado de 150 pb (betaglobina) y la banda correspondiente a 194 pb (en caso de que la muestra contenga ADN de VHS), se confirma que la muestra no contiene inhibidores y que se ha amplificado uno de los genes de alguno de los virus correspondientes a los iniciadores utilizados. En ambos casos (tanto si se observa banda

como si no) se procede a la reamplificación, si es positivo, para conocer qué virus hay en la muestra y en caso negativo, para aumentar la sensibilidad de la técnica.

- Reamplificación: se añaden 2 µl de la primera amplificación a 25 µl de la mezcla 2X de amplificación (la misma que para la primera amplificación pero con los iniciadores correspondientes a la segunda amplificación) y a 23 µl de agua bidestilada estéril. Se amplifica durante 40 ciclos (96°C durante 30 segundos, 47°C durante un minuto y un minuto a 72°C con autoextensión de diez minutos a 72°C) (139).

3.12.7.4 LECTURA E INTERPRETACIÓN

- El molde de la cubeta con el gel se debe manipular (siempre con guantes) y depositar sobre un transiluminador con luz ultravioleta en un lugar oscuro.

- Para validar los resultados del ensayo, en la carrera del control negativo no debe aparecer ninguna banda, y en la del control positivo de VHS debe aparecer una banda de 120 pb. Para poder interpretar si ha habido amplificación en las muestras, debe aparecer en cada una de ellas la banda de 150 pb correspondiente al amplificado del gen de la betaglobina.

3.12.8 OBTENCIÓN Y EXPRESIÓN DE RESULTADOS

Si aparece una banda de 120 pb se considera que la muestra contiene ADN de VHS (VHS-1 o VHS-2) y se informa como "Positiva" para dicho virus. En caso contrario, se debe informar como "Negativa".

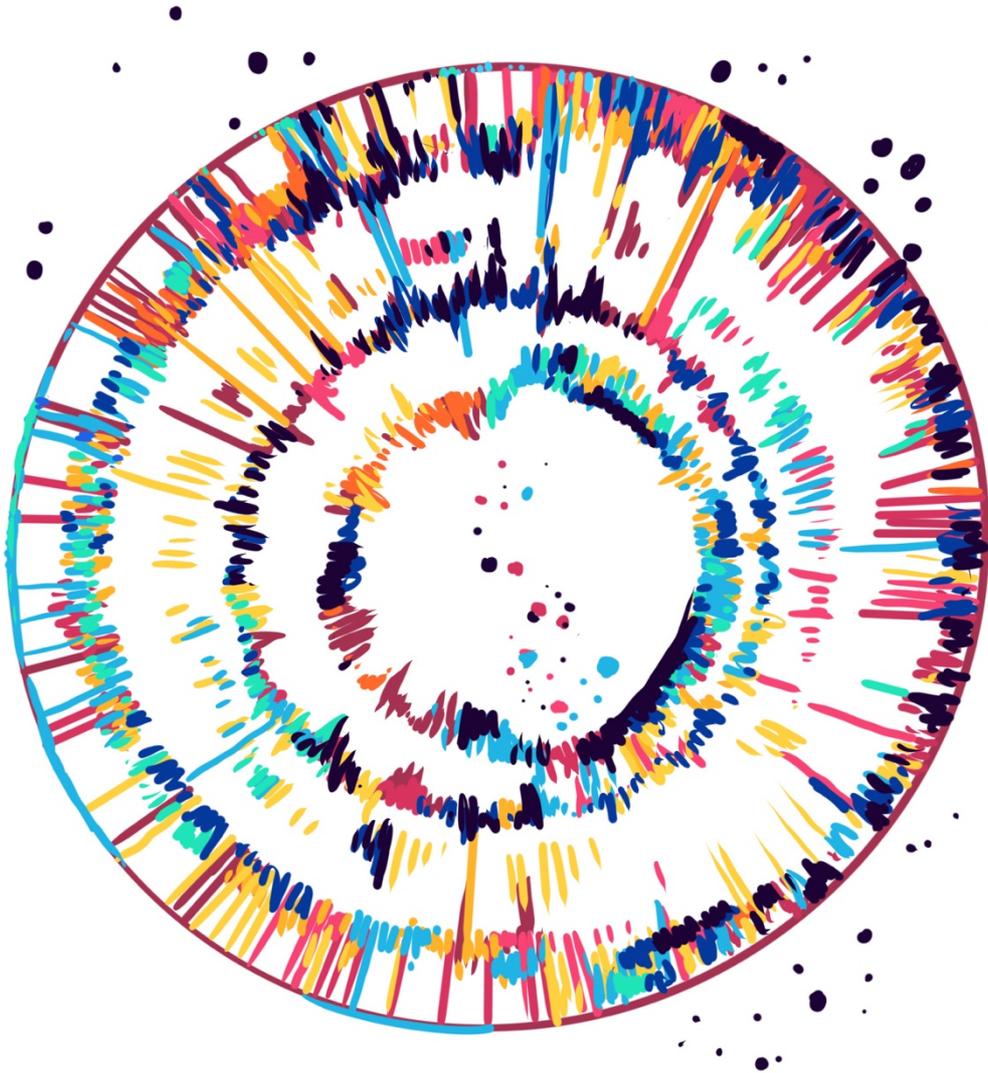
Las responsabilidades están descritas en el Manual general de organización del laboratorio de Microbiología y en las fichas de descripción de los puestos de trabajo. El procedimiento deberá ser llevado a cabo por personal técnico cualificado con un entrenamiento específico. La supervisión de la técnica y de los resultados emitidos deberá realizarla el facultativo especialista responsable del laboratorio de Microbiología Molecular que los emite.

3.12.9 LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO

- La calidad del resultado depende en gran medida de la presencia de celularidad en la preparación, esto es, de la calidad de la muestra. De ahí que no se den como válidas las amplificaciones de las muestras que no amplifiquen el gen de la betaglobina, indicando que la muestra no contiene suficiente cantidad de células.

- Es posible obtener resultados positivos a partir de infecciones de varios días de evolución, pero la sensibilidad es menor.

- De la misma manera, el tratamiento antivírico (aciclovir o derivados) interfiere con los resultados. Algunos estudios, han demostrado que la prueba se negativiza a las 48 horas de la administración del aciclovir.



4. RESULTADOS

4.1 ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DESCRIPTIVO

Características generales de los pacientes del total de la muestra:

Se han analizado los datos de **1676 pacientes** que fueron diagnosticados de herpes genital entre el 1 de enero de 2002 y el 31 de diciembre del 2017.

4.1.1 SEXO (Fig. 1)

Del total de la muestra de pacientes diagnosticados de herpes genital en dicho periodo, 1004 (59,9%) correspondieron a mujeres y 672 (40,1%) a varones.

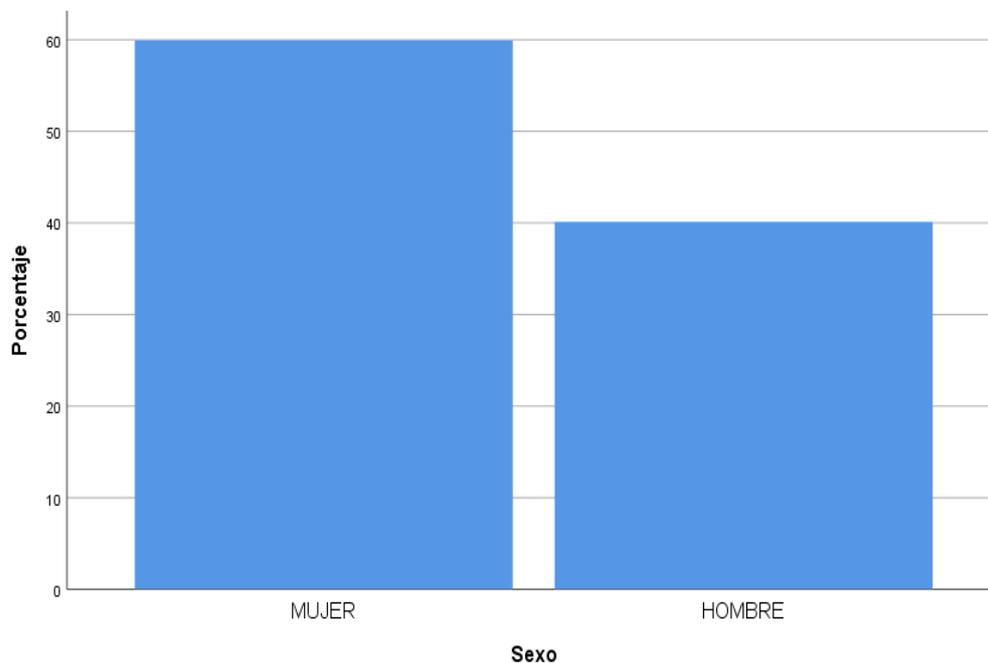


Figura 1. Frecuencia de mujeres y hombres.

4.1.2 EDAD (Figs. 2, 3 y 4)

La edad media de los pacientes diagnosticados de herpes genital fue de 34,45 años (mediana de 33 años; intervalo de confianza del 95% entre 33,96 y 34,93 años).

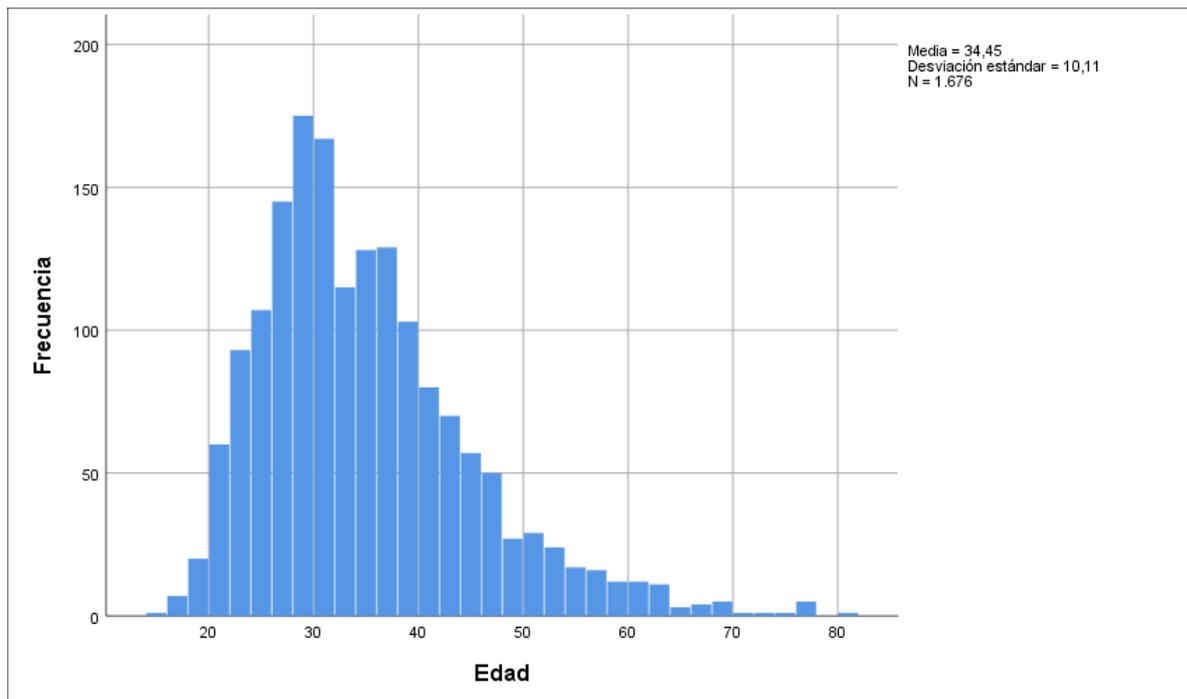


Figura 2. Frecuencia de edad.

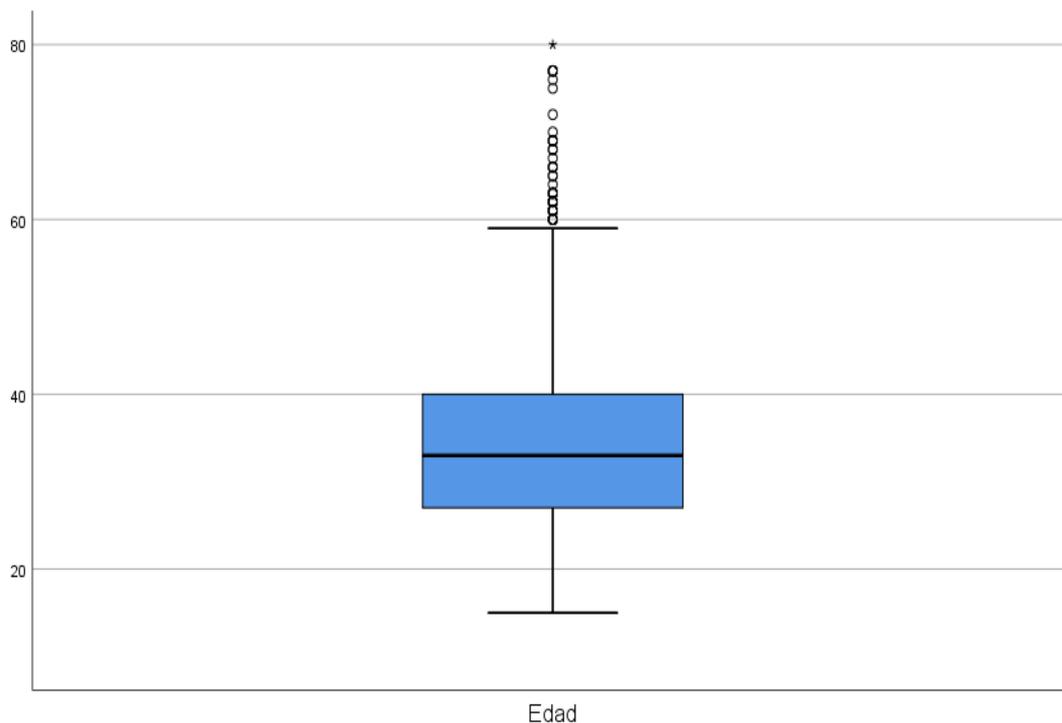


Figura 3. Frecuencia de edad.

Por grupos de edad, el grupo etario más frecuente fue el que comprende a los pacientes entre 26 y 35 años con 730 pacientes (43,6%) seguido por el grupo de mayores de 35 años con 658 pacientes (39,3%) y el menos frecuente es el grupo de pacientes con edad menor de 18 años al diagnóstico (1%; 16 pacientes).

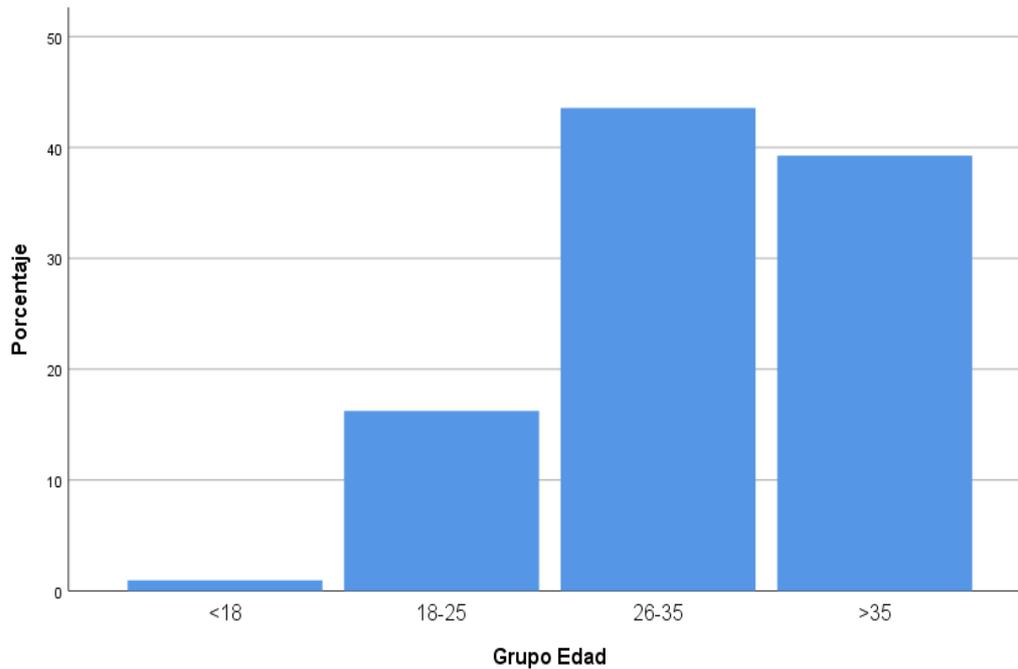


Figura 4. Distribución por grupos según edad.

4.1.3 CAPTACIÓN DEL PACIENTE (Fig. 5)

166 pacientes (9,9%) fueron usuarios con historia previa en el Centro de ITS, 782 pacientes (46,7%) acudieron por notas de prensa, radio, televisión, internet o por el boca a boca, 10 pacientes (0,6%) acudieron remitidos por ONG u otras instituciones. De las 1676 historias revisadas, en 718 (42,8%) no aparecían datos relacionados con la captación del paciente.

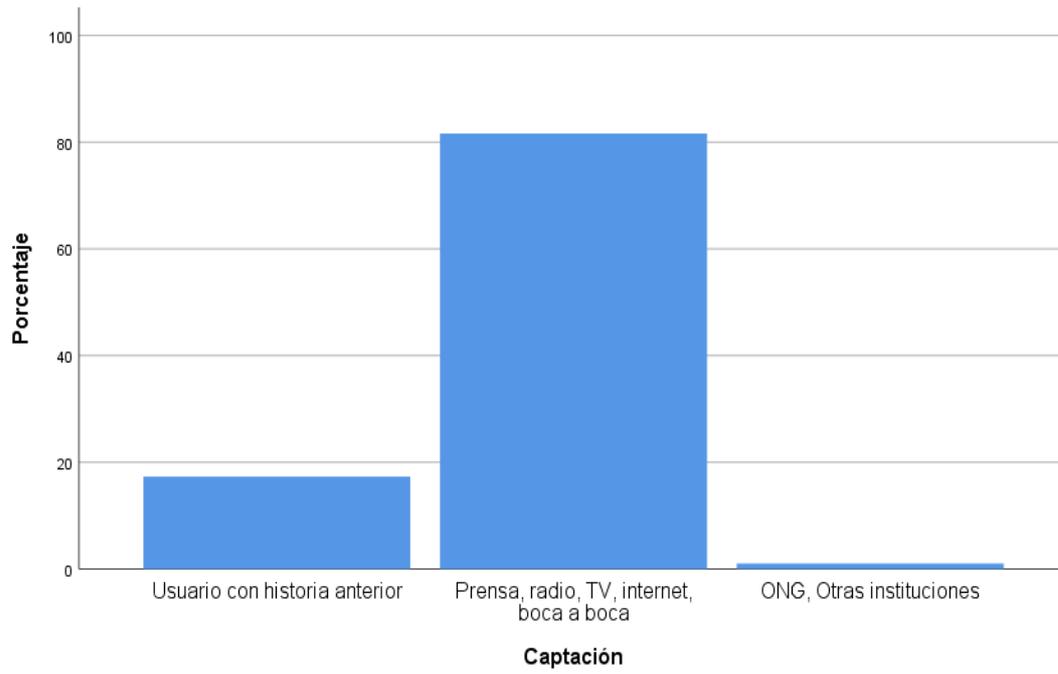
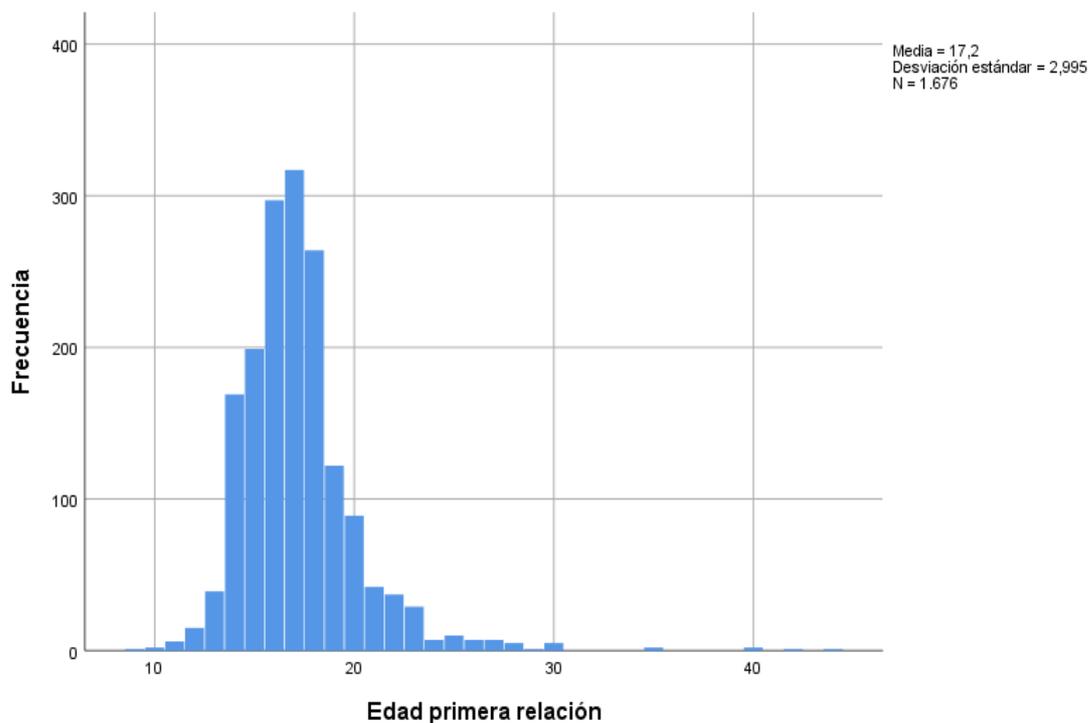


Figura 5. Captación del paciente.

4.1.4 EDAD DE LA PRIMERA RELACIÓN SEXUAL (Figs. 6 y 7)

La edad media de la primera relación sexual de los pacientes diagnosticados de herpes genital es de 17,20 años (mediana de 17 años; intervalo de confianza del 95% entre 17,06 y 17,35 años).



Figuras 6. Edad de la primera relación sexual.

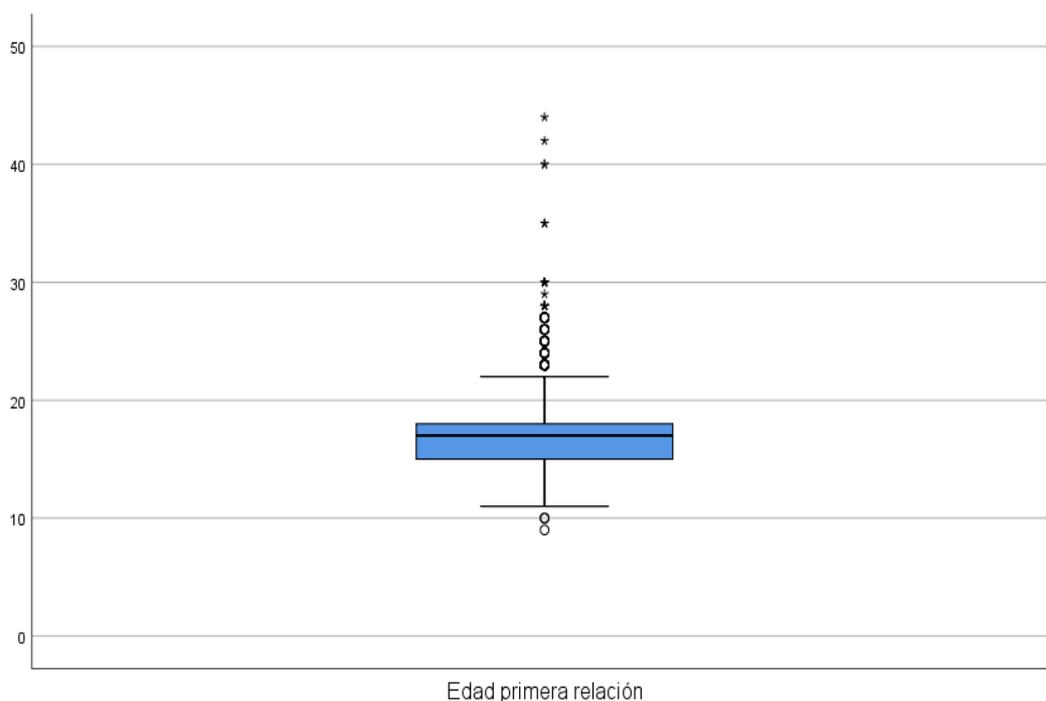


Figura 7. Edad de la primera relación sexual.

4.1.5 PROVINCIA Y MUNICIPIO DE PROCEDENCIA DE LOS PACIENTES (Figs. 8 y 9)

1639 pacientes (97,8%) vivían en la provincia de Sevilla, y 37 pacientes (2,2%) provenían de otras provincias. 1109 pacientes (66,2%) vivían en Sevilla capital, y 567 pacientes (33,8%) vivían en otros municipios.

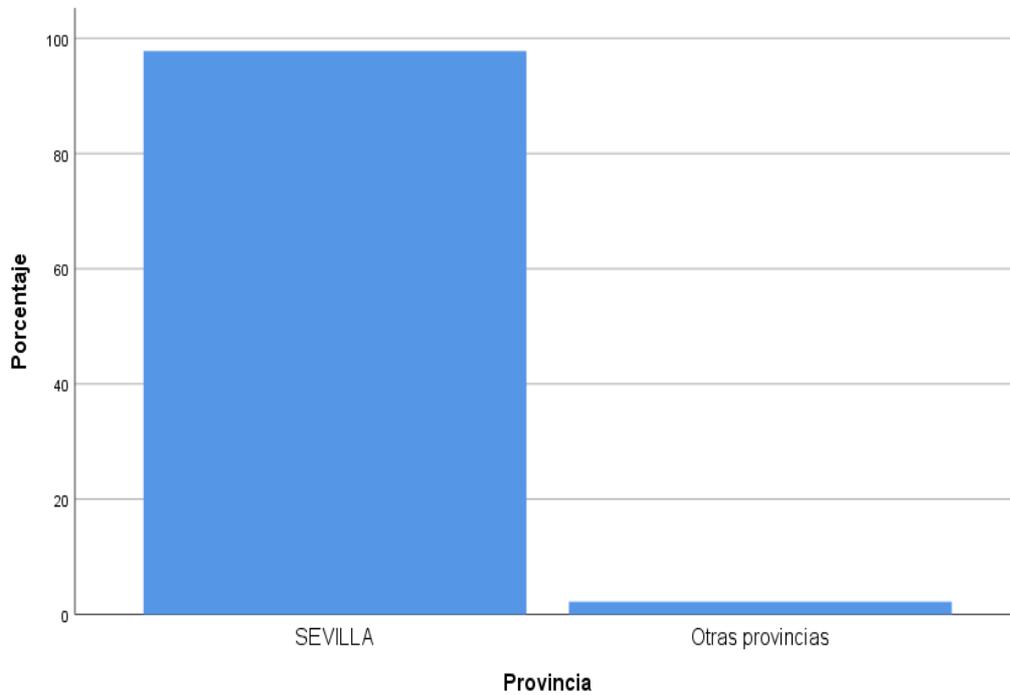


Figura 8. Provincia de procedencia.

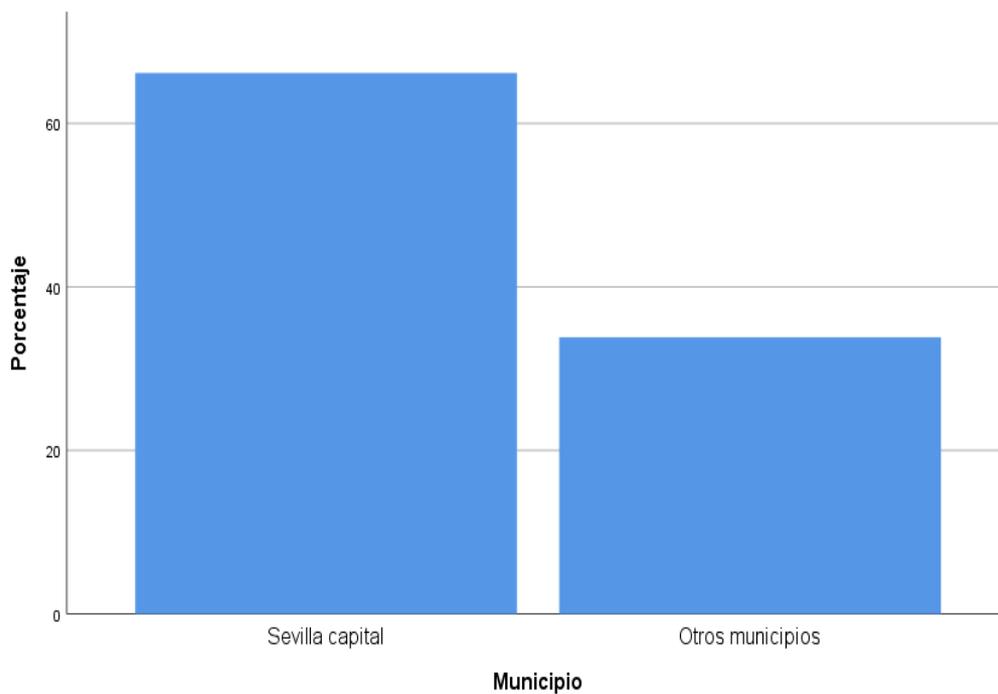


Figura 9. Municipio de procedencia.

4.1.6 NACIONALIDAD DE LOS PACIENTES (Fig. 10)

1420 pacientes (84,7%) eran españoles, 147 pacientes (8,8%) eran de Centro o Sudamérica, 25 pacientes (1,5%) pertenecían al continente africano, 58 pacientes (3,5%) eran europeos, y 26 pacientes (1,6%) provenían de otros lugares geográficos.

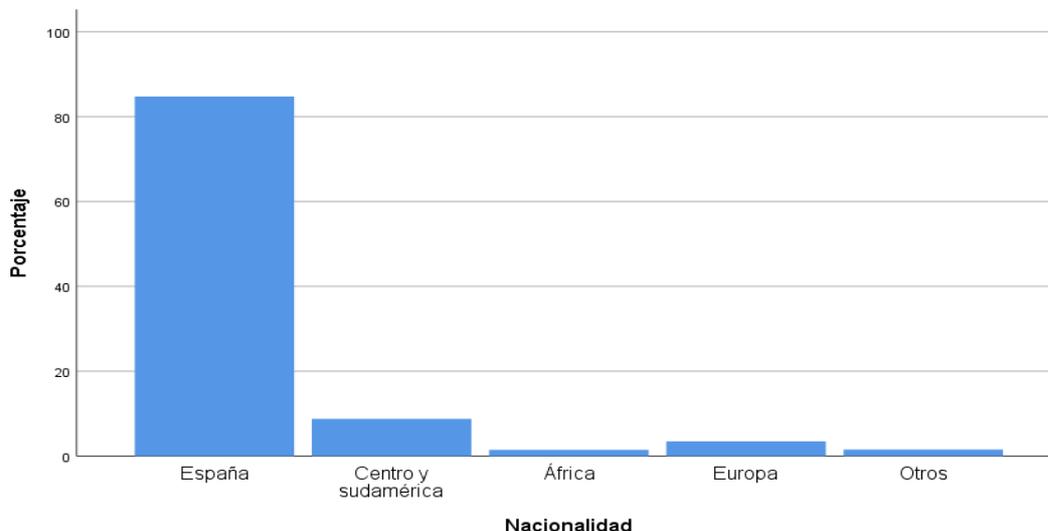


Figura 10. Nacionalidad.

4.1.7 PROFESIÓN LABORAL DE LOS PACIENTES (Fig. 11)

23 pacientes (1,4%) trabajaban en el sector primario, 185 pacientes (11%) trabajaban en el sector secundario, 562 pacientes (33,5%) trabajaban en el sector terciario, 48 pacientes (2,9%) trabajaban en la prostitución, 418 pacientes (24,9%) trabajaban como profesionales técnicos y de los servicios de administración, 356 pacientes (21,2%) eran estudiantes, y 84 pacientes (5%) se dedicaban a otras profesiones.

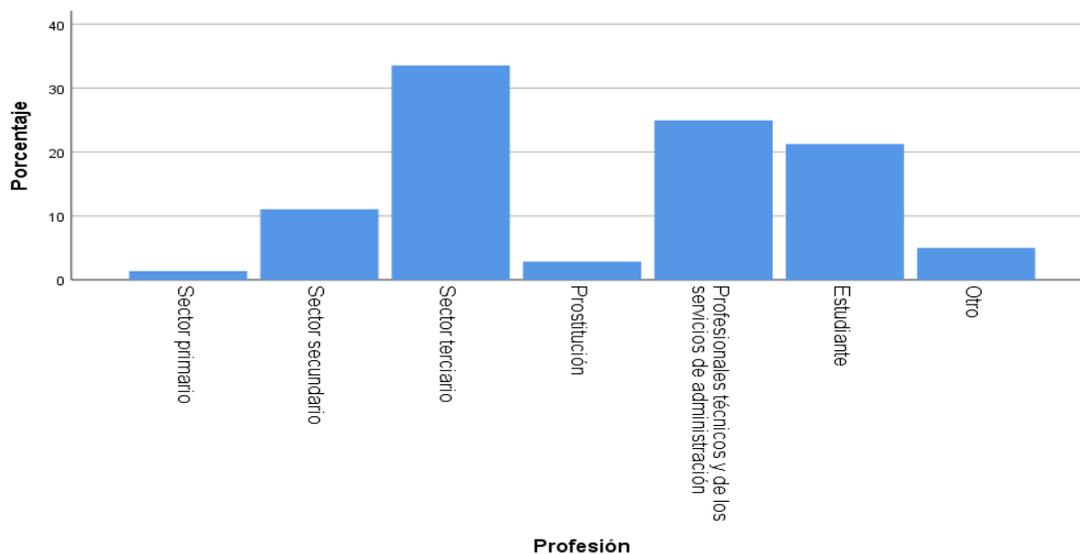


Figura 11. Profesión laboral.

4.1.8 SITUACIÓN LABORAL Y NIVEL DE ESTUDIOS DE LOS PACIENTES (Figs. 12 y 13)

372 pacientes (22,2%) eran estudiantes, 999 (59,6%) estaban trabajando, 231 (13,8%) estaban en paro, 31 (1,8%) eran jubilados, y 43 (2,6%) se dedicaban a las tareas del hogar.

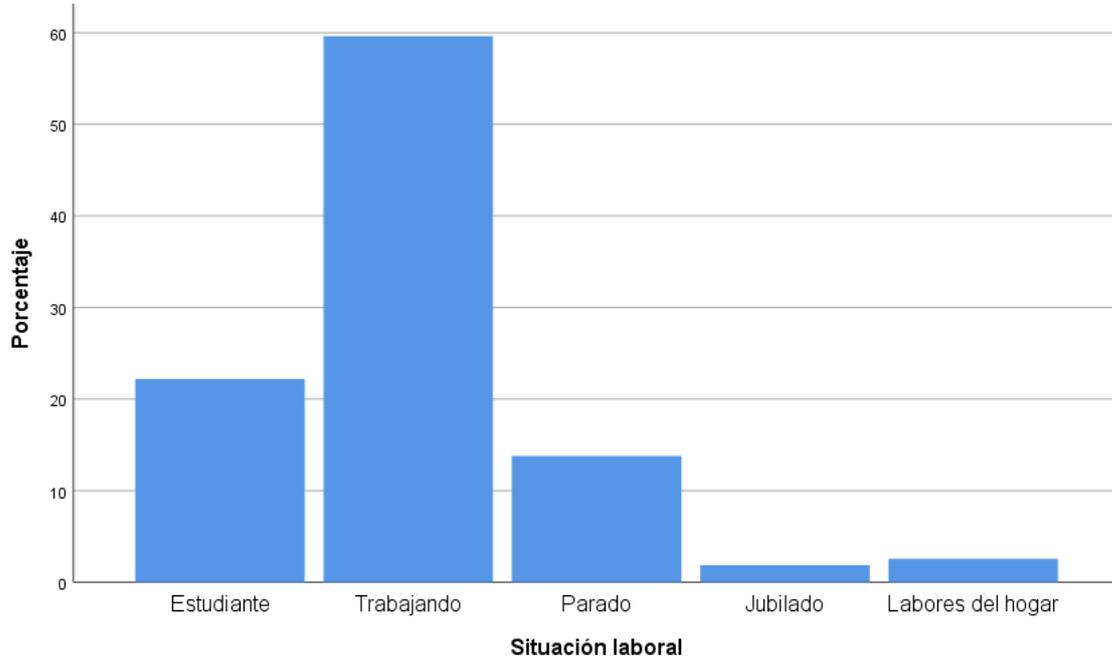


Figura 12. Situación laboral.

Respecto al nivel de estudios, 594 pacientes (35,4%) tenían estudios de educación primaria o secundaria, 628 pacientes (37,5%) tenían estudios de bachillerato, 422 pacientes (25,2%) tenían estudios superiores/universitarios, y 32 pacientes (1,9%) eran analfabetos.

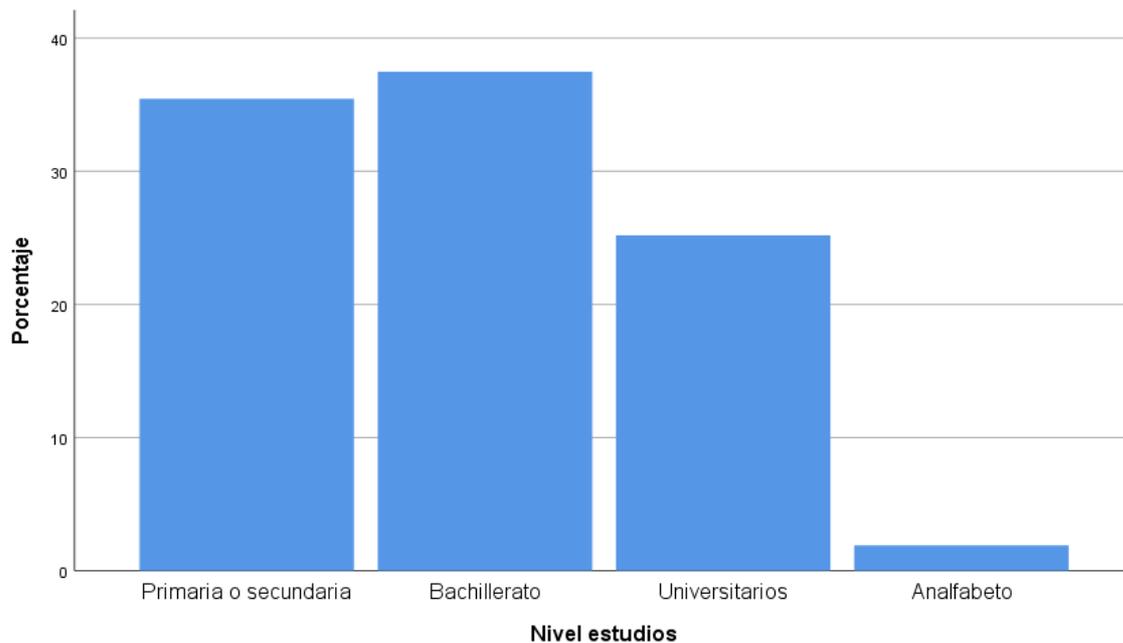


Figura 13. Nivel de estudios.

4.1.9 ORIENTACIÓN SEXUAL DE LOS PACIENTES (Fig. 14)

1503 pacientes (89,7%) se declararon heterosexuales, 146 (8,7%) eran homosexuales mientras que 27 (1,6%) se consideraban bisexuales.

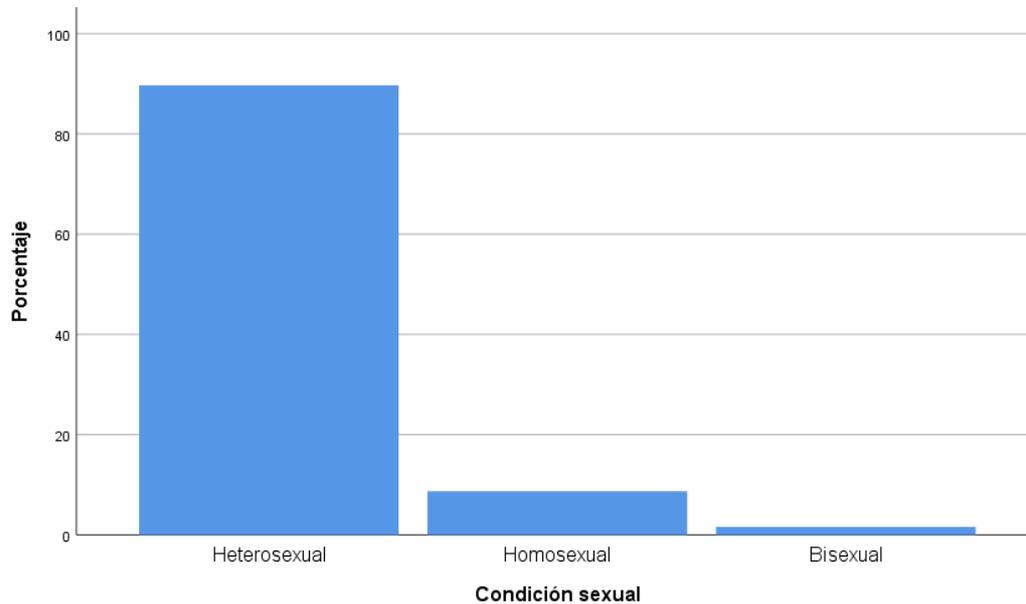


Figura 14. Orientación sexual de los pacientes.

4.1.10 ESTADO CIVIL (Fig. 15)

1342 pacientes (80,1%) estaban solteros en el momento del diagnóstico, 193 (11,5%) estaban casados, 130 (7,8%) separados, y 11 (0,7%) viudos.

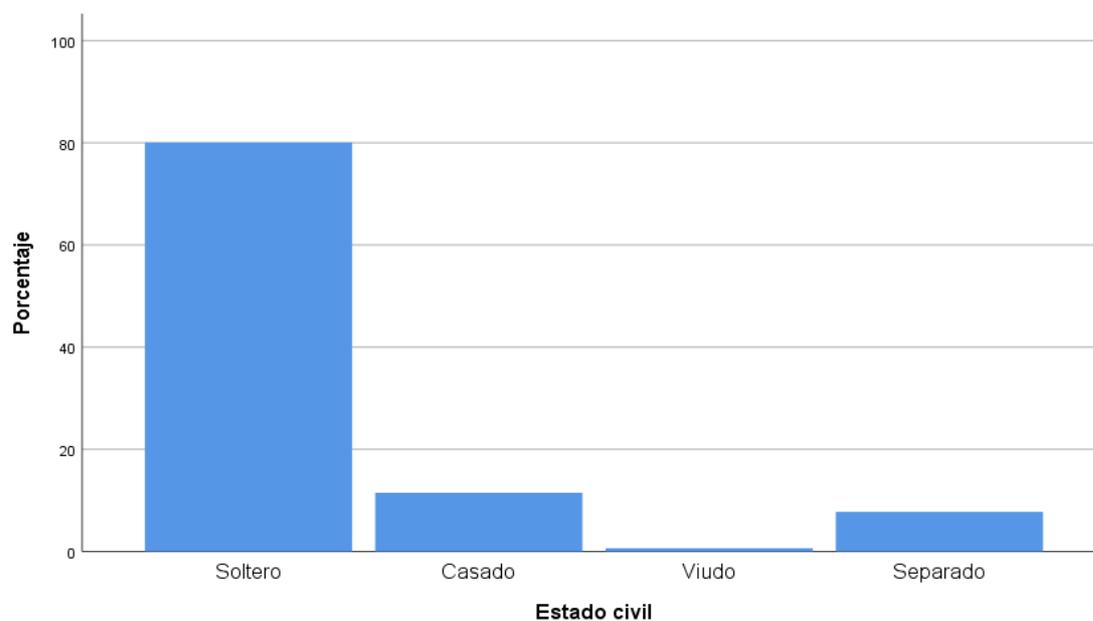


Figura 15. Estado civil.

4.1.11 NÚMERO DE HIJOS Y EMBARAZO (Figs. 16 y 17)

1270 pacientes (75,8%) no tenían hijos en el momento del diagnóstico, 200 (11,9%) habían tenido un hijo, 151 (9%) tenían dos hijos, y 55 (3,3%) tres o más hijos.

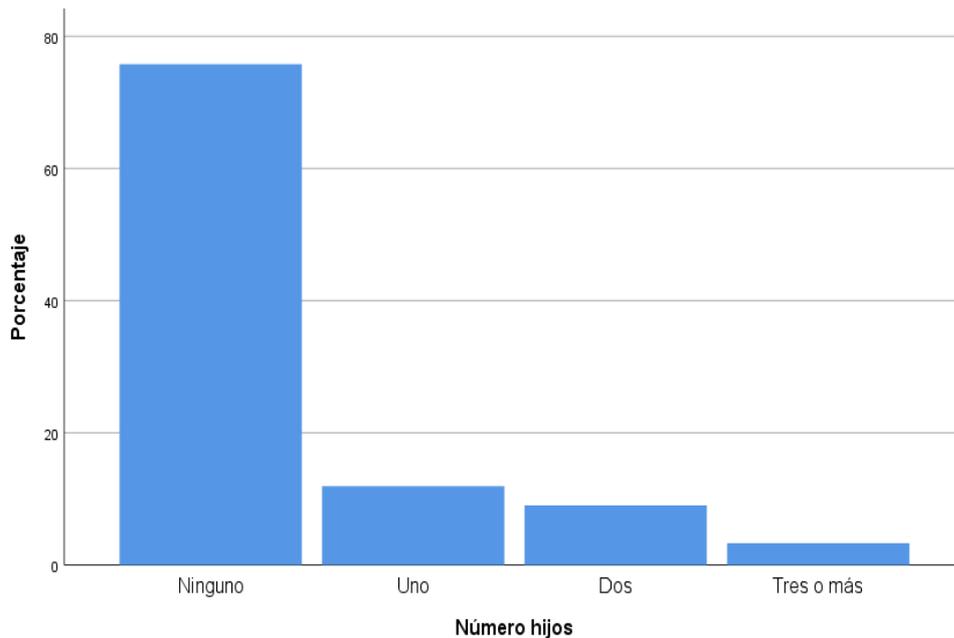


Figura 16. Número de hijos.

De las 1004 mujeres del estudio, 970 (96,6%) no estaban embarazadas, mientras que 34 (3,4%) se encontraban embarazadas en el momento del diagnóstico.

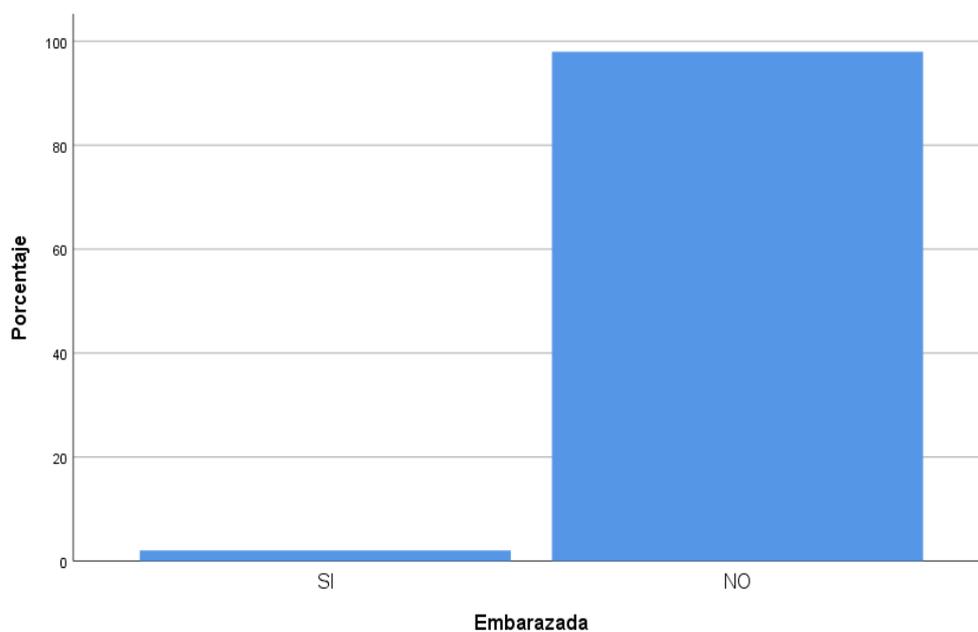


Figura 17. Número de embarazadas.

4.1.12 PAREJAS HABITUALES (Figs. 18 y 19)

1270 pacientes (75,8%) refirieron tener pareja habitual, mientras que 406 pacientes (24,2%) no tenían pareja habitual en el momento del diagnóstico.

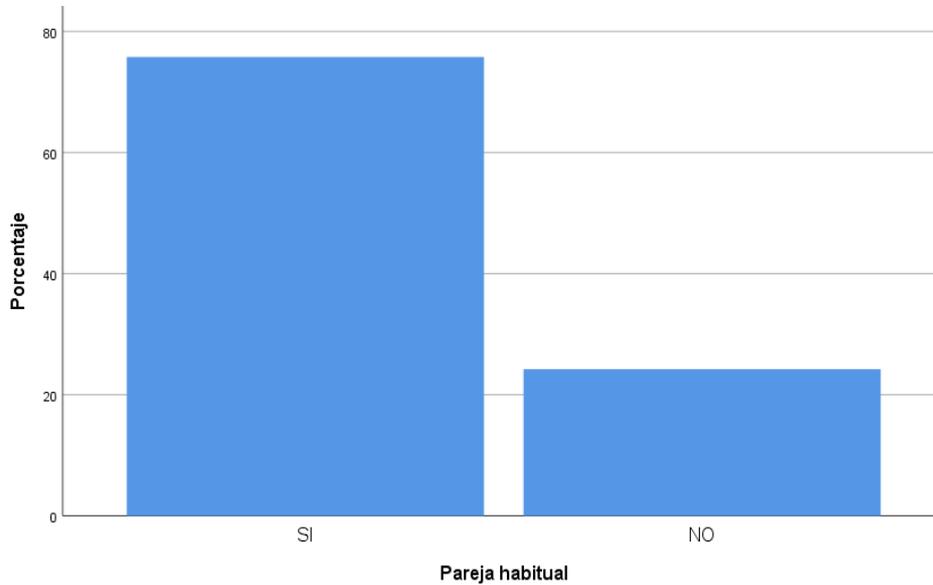


Figura 18. Parejas habituales.

El número medio de parejas habituales fue de menos de una pareja (0,76), con un intervalo de confianza del 95% (entre 0,74 y 0,78).

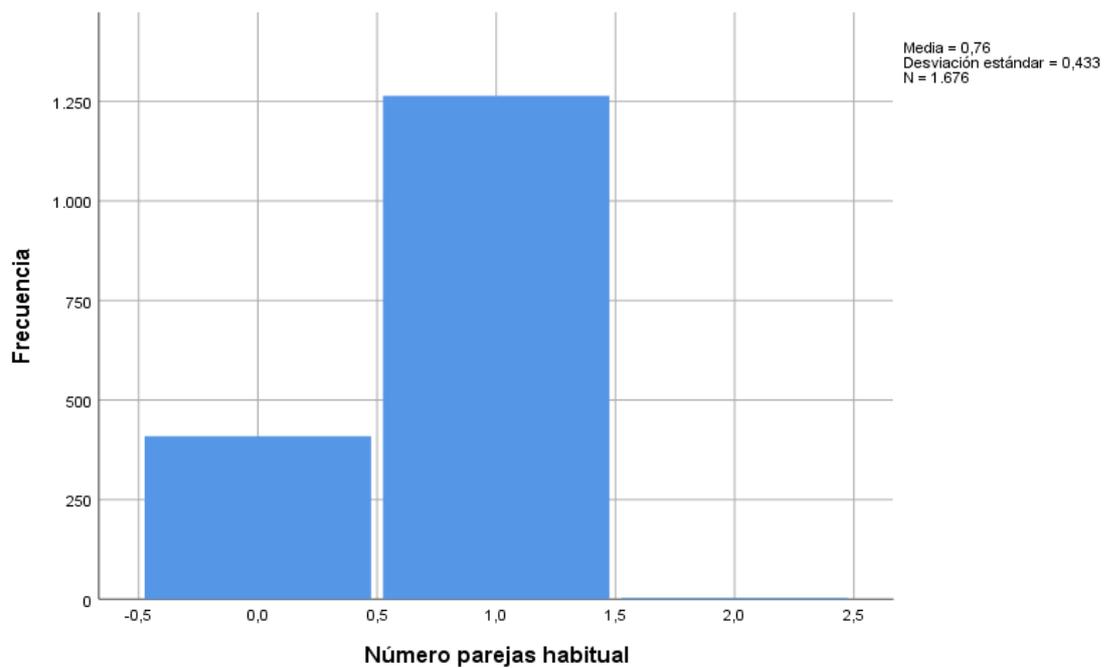


Figura 19. Número de parejas diferentes.

4.1.13. NÚMERO DE PAREJAS DIFERENTES EN EL ÚLTIMO MES Y AÑO (Figs. 20 y 21)

1285 pacientes (76,7%) habían tenido una única pareja en el último mes, 120 (7,2%) aceptaban tener dos parejas diferentes en el último mes, 51 (3%) tuvieron entre tres y cinco parejas diferentes, 48 (2,9%) se relacionaron con más de cinco parejas diferentes, y 172 (10,3%) refirieron no haber tenido ninguna pareja sexual durante el último mes.

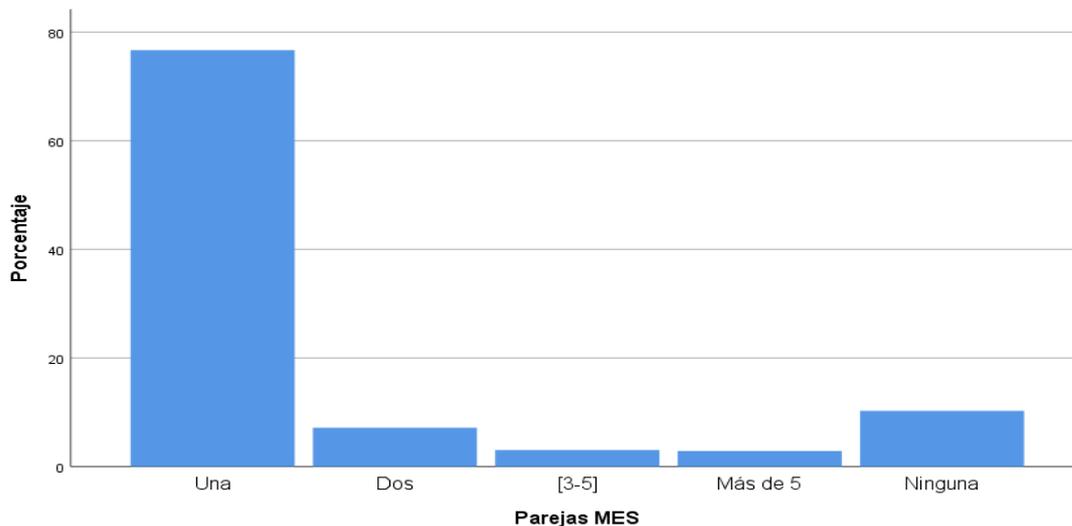


Figura 20. Número de parejas diferentes en el último mes.

Respecto al número de diferentes parejas en el último año, 806 (48,1%) habían tenido una única pareja en el último año, 290 (17,3%) tuvieron dos parejas diferentes en el último año, 328 (19,6%) habían tenido entre tres y cinco parejas diferentes, 100 (6%) habían tenido entre seis y diez parejas diferentes, 50 (3%) habían tenido entre once y veinte parejas diferentes, 83 (5%) tuvieron más de 20 parejas diferentes, y 19 pacientes (1,1%) refieren no haber tenido ninguna pareja sexual durante el último año.

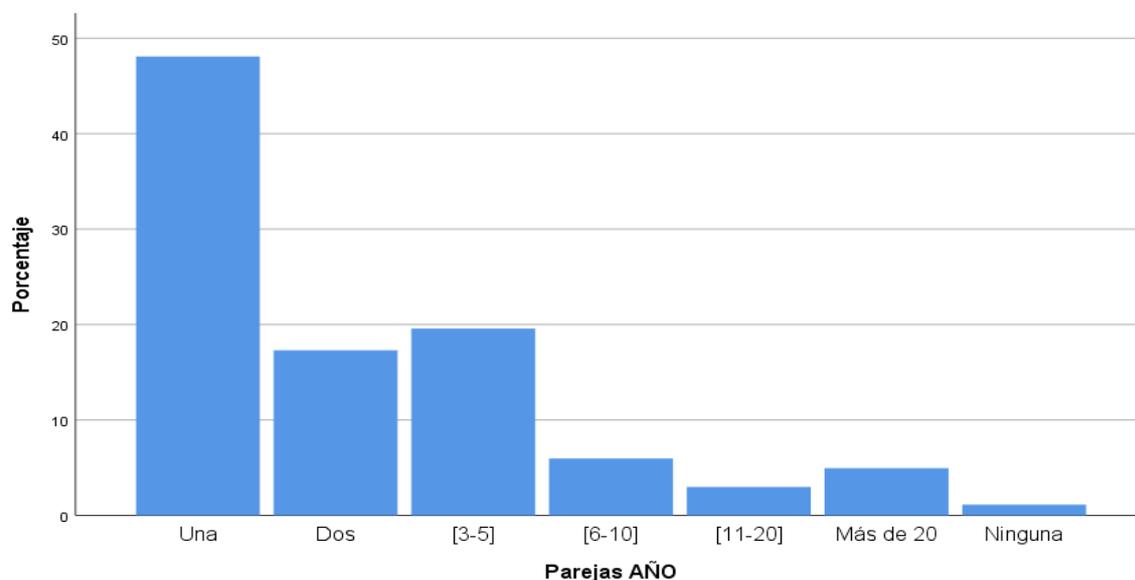


Figura 21. Número de parejas diferentes en el último año.

4.1.14 MÉTODO ANTICONCEPTIVO USADO (Fig. 22)

Del total con pacientes diagnosticados de herpes genital, 778 (46,4%) usaban preservativo como método anticonceptivo, 377 (22,5%) utilizaban métodos hormonales o dispositivo intrauterino, 367 (21,9%) no emplearon ningún método anticonceptivo, 119 (7,1%) hacían coito interrumpido, 29 (1,7%) se habían efectuado una ligadura de trompas o una vasectomía, y 6 (0,4%) usaban otros métodos barrera. Existía, además, un grupo de 243 pacientes que hacían uso de un segundo método anticonceptivo, siendo el más frecuentemente utilizado el preservativo (165 pacientes: 9,8%), seguido del coito interrumpido (54 pacientes: 3,2%).

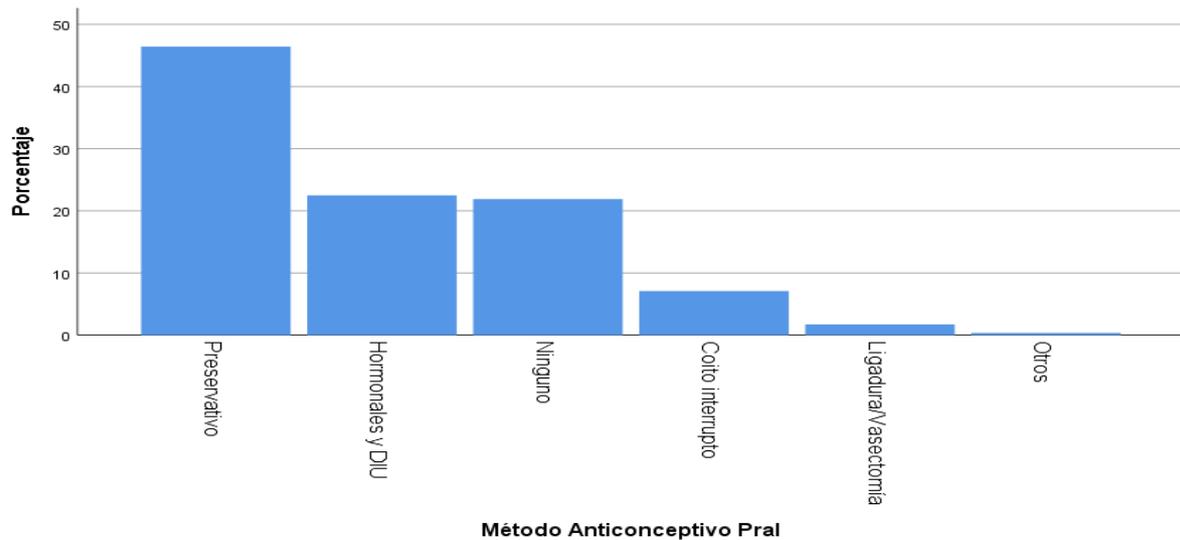


Figura 22. Método anticonceptivo usado.

4.1.15 MOTIVO DE CONSULTA (Fig. 23)

El motivo principal de consulta de 1574 pacientes (93,9%) fue por presentar síntomas, 73 (4,4%) que estaban siendo seguidos por otro proceso, fueron diagnosticados en el momento de la revisión de herpes genital, y 29 (1,7%) que acudieron como contacto sospechoso de otra ITS, fueron diagnosticados de herpes genital.

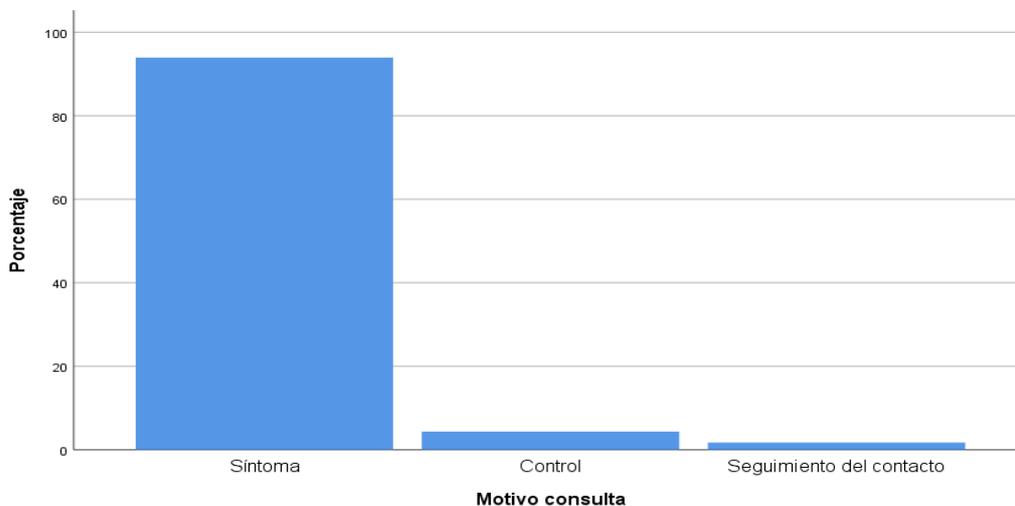


Figura 23. Motivo de consulta.

4.1.16 SOSPECHOSO PRINCIPAL DEL CONTAGIO Y PRESENCIA DE SÍNTOMAS EN LA PAREJA (Figs. 24 y 25)

1197 pacientes (71,4%) referían como posible sospechoso principal del contagio a su pareja actual o ex pareja, 453 (27%) relacionaban su probable contagio con un contacto esporádico, y 26 (1,6%) achacaban el contacto sospecho a algún profesional del sexo.

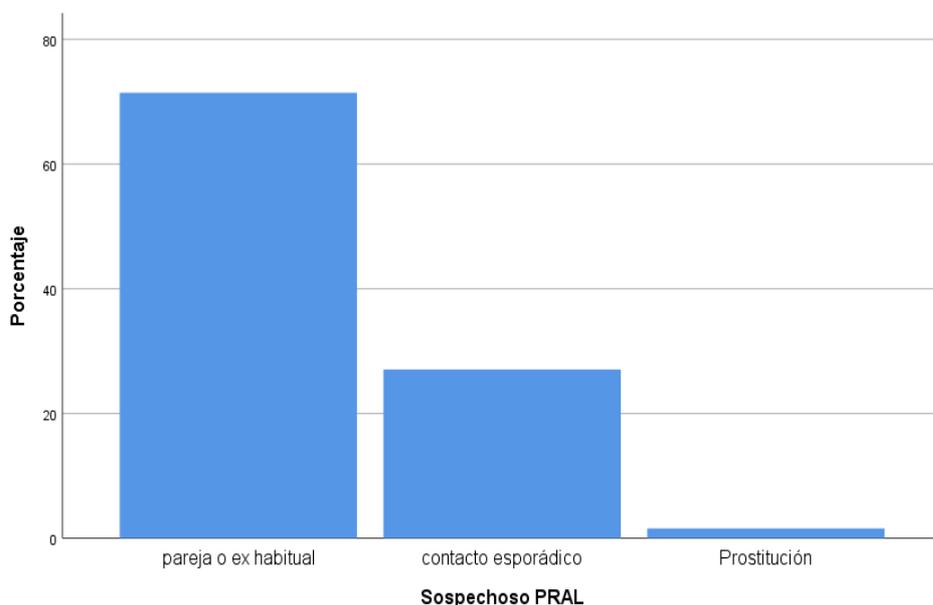


Figura 24. Sospechoso principal del contagio.

1299 pacientes (77,5%) referían que la pareja actual no presentaba síntomas, 370 (22,1%) aceptaban que su pareja tenía síntomas genitales, y 7 (0,4%) refirieron que su pareja era profesional del sexo o VIH positivo.

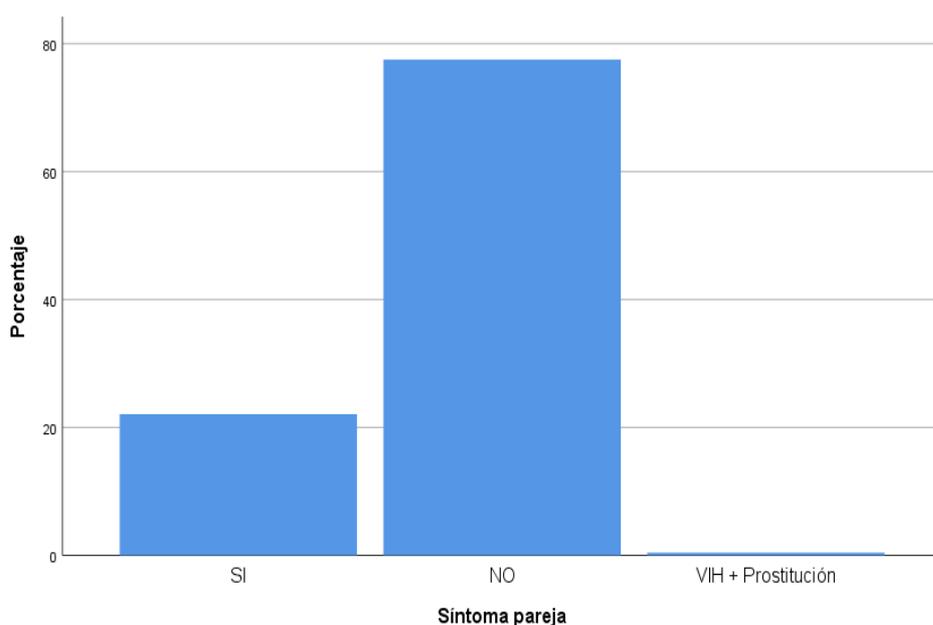


Figura 25. Presencia de síntomas en la pareja.

4.1.17 PERTENENCIA A UN GRUPO DE RIESGO Y PADECIMIENTO DE ITS PREVIA (Figs. 26 y 27)

1281 pacientes (76,4%) no pertenecían a un grupo de riesgo, mientras que 395 (23,6%) si eran de un grupo de riesgo.

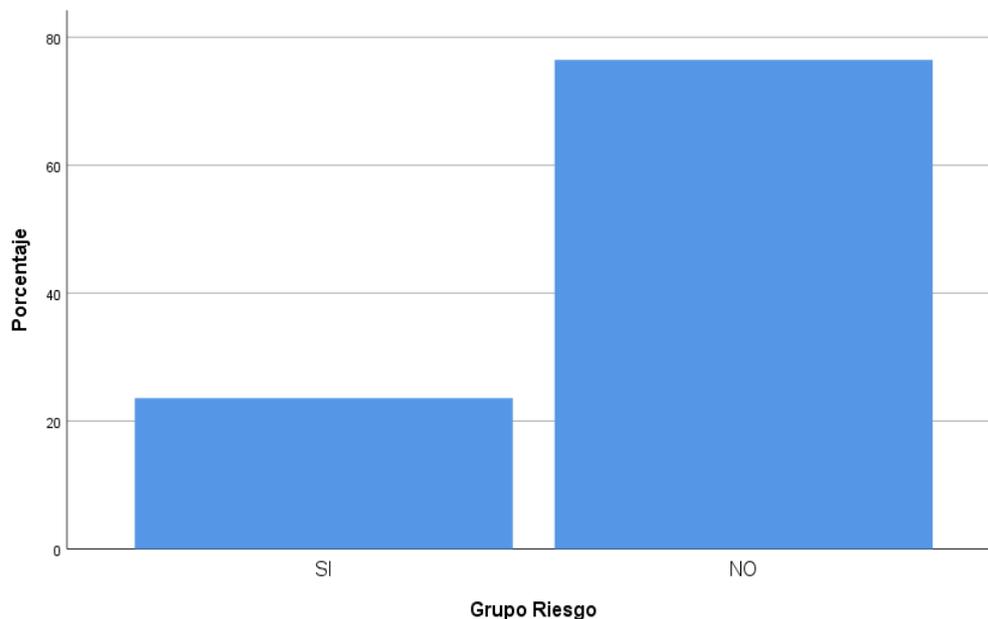


Figura 26. Pertenencia a un grupo de riesgo.

1232 pacientes (73,5%) no habían sido diagnosticados previamente de ninguna otra ITS, mientras que 444 (26,5%) habían sido diagnosticados con anterioridad de otra ITS.

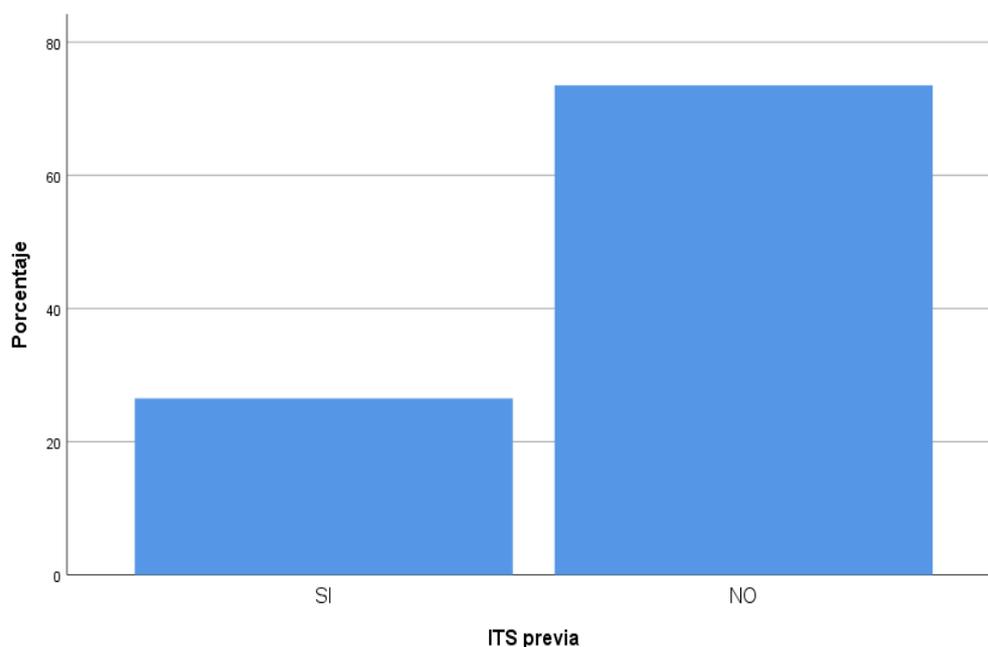


Figura 27. Padecimiento de ITS previa.

4.1.18 LOCALIZACIÓN ANATÓMICA DE LA MUESTRA DE EXUDADO (Fig. 28)

1285 pacientes (76,7%) presentaban una úlcera genital de la que se tomó la muestra para el laboratorio, a 124 (7,4%) se tomó la muestra del exudado uretral, a 262 (15,6%) se obtuvo la muestra del exudado cervical, y solo a 5 (0,3%) se tomó la muestra del exudado rectal.

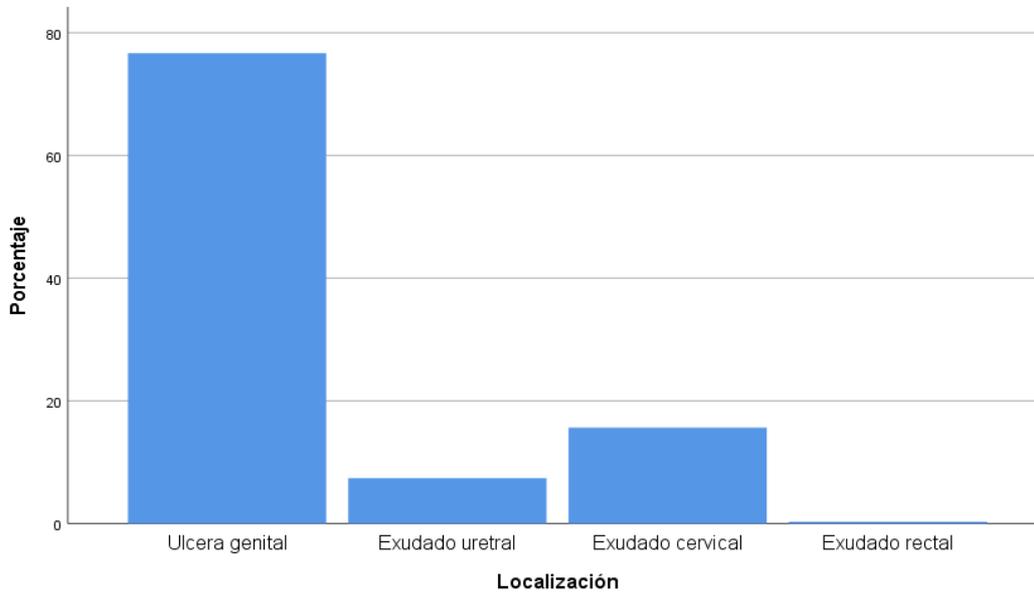


Figura 28. Localización de la toma de la muestra.

4.1.19 DIAGNÓSTICO PRINCIPAL (Fig. 29)

1195 pacientes (71,3%) fueron diagnosticados de primoinfección herpética, diagnosticando a los restantes 481 pacientes (28,7%) de recidiva de herpes genital.

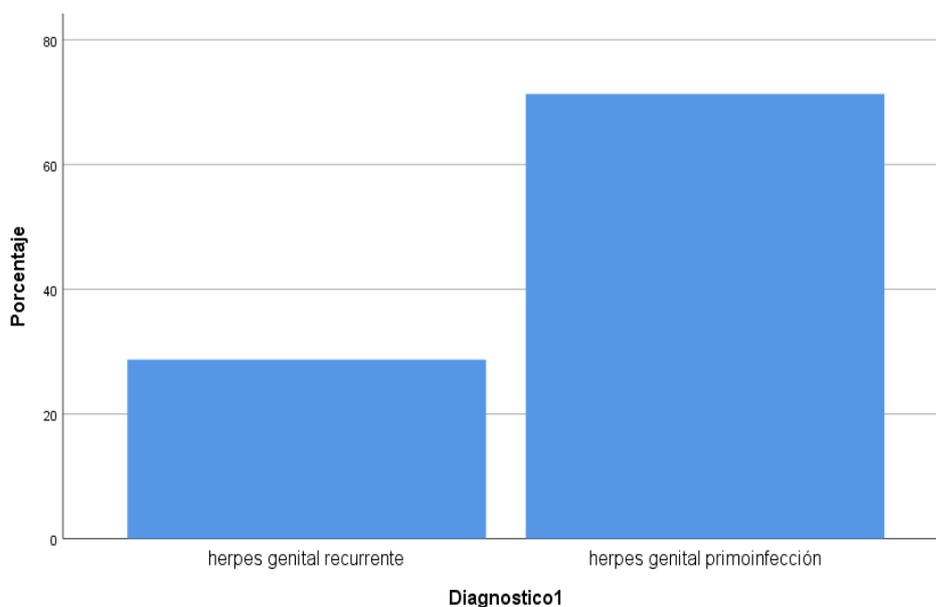


Figura 29. Diagnóstico del episodio.

4.1.20 OTROS DIAGNÓSTICOS CONCOMITANTES (Fig. 30)

Del total de pacientes diagnosticados de herpes genital, 481 pacientes (28,7%) presentaban otra patología concomitante, y 1195 pacientes (71,3%) no tenían asociación a otros procesos intercurrentes, siendo el herpes genital la única ITS diagnosticada. Solo 69 pacientes (4,1%) se observó una tercera infección concomitante al herpes genital.

De los 481 pacientes (28,7%) con patología concomitante, el grupo de patologías formado por tricomoniasis, chlamydia, gonococia, vulvovaginitis por cándida, vaginosis bacteriana, balanitis candidósica fue el más frecuente, ya que se presentó en 283 pacientes (16,9%), seguido del grupo de condilomas acuminados, infección VPH y moluscos contagiosos que los desarrollaron 96 pacientes (5,7%). La sífilis primaria y sífilis secundaria fueron diagnosticados en 34 pacientes (2%). Otros diagnósticos (venerofobia, liquen, escabiosis, eccema, ASCUS, displasia leve) se efectuaron en 42 pacientes (2,5%). Por último, con menor frecuencia, como infección asociada al diagnóstico de herpes genital, fue el diagnóstico de infección por VIH y patología asociada a SIDA sólo demostrada en 26 casos (1,6%).

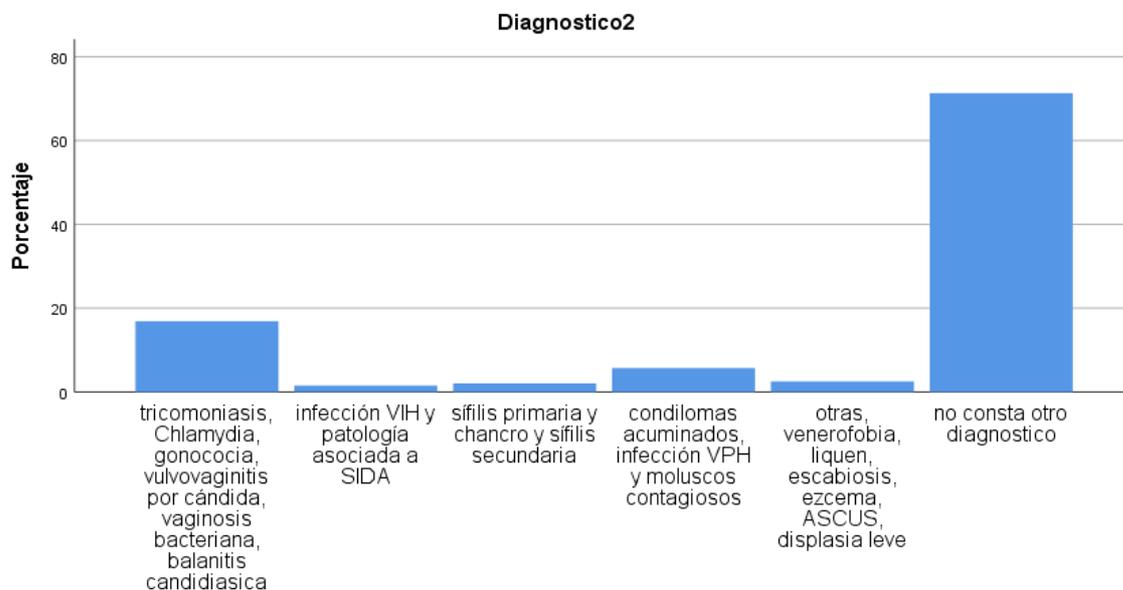
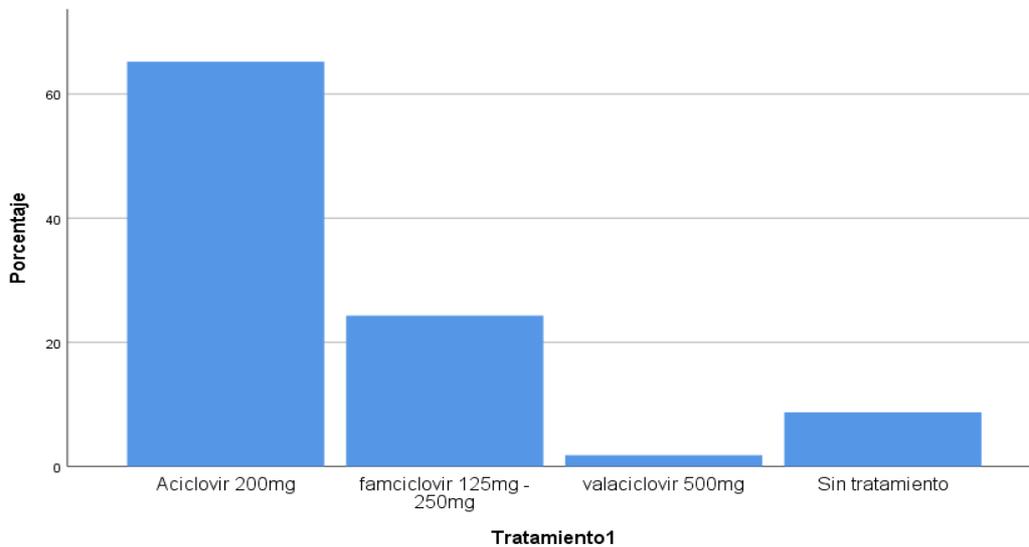


Figura 30. Otros diagnósticos concomitantes.

4.1.21 TRATAMIENTO PRINCIPAL DEL HERPES GENITAL (Fig. 31)

1093 pacientes (65,2%) realizaron tratamiento con aciclovir 200 mg, 407 (24,3%) con famciclovir, 30 (1,8%) con valaciclovir 500 mg, y 146 (8,7%) no recibieron tratamiento antiviral.

De los tratados con famciclovir, 176 pacientes (10,5%) recibieron la dosificación de 125 mg cada doce horas, y 231 pacientes (13,8%) la de 250 mg cada ocho horas.



Figuras 31. Tratamiento principal del herpes genital.

4.1.22 TRATAMIENTO DE OTRAS ENFERMEDADES CONCOMITANTES (Fig. 32)

972 pacientes (58%) realizaron únicamente tratamiento antiviral, 704 (42%) fueron tratados de otros procesos concurrentes: 182 (10,9%) con derivados imidoazolicos, 304 (18,1%) con povidona yodada, corticoides tópicos, ácido fusídico crema o antiinflamatorios, 120 (7,2%) recibieron tratamiento con antibióticos orales (azitromicina penicilina, trimetropin, cefoxitina, doxiciclina, eritromicina, amoxicilina), 73 (4,4%) con nitrógeno líquido, podofilino, curetaje, 5-fluoracilo, imiquimod o extracto de la hoja del té, 22 pacientes (1,3%) recibieron vacunación de VHB o VHA, y en 3 pacientes (0,2%) se usó permetrina crema.

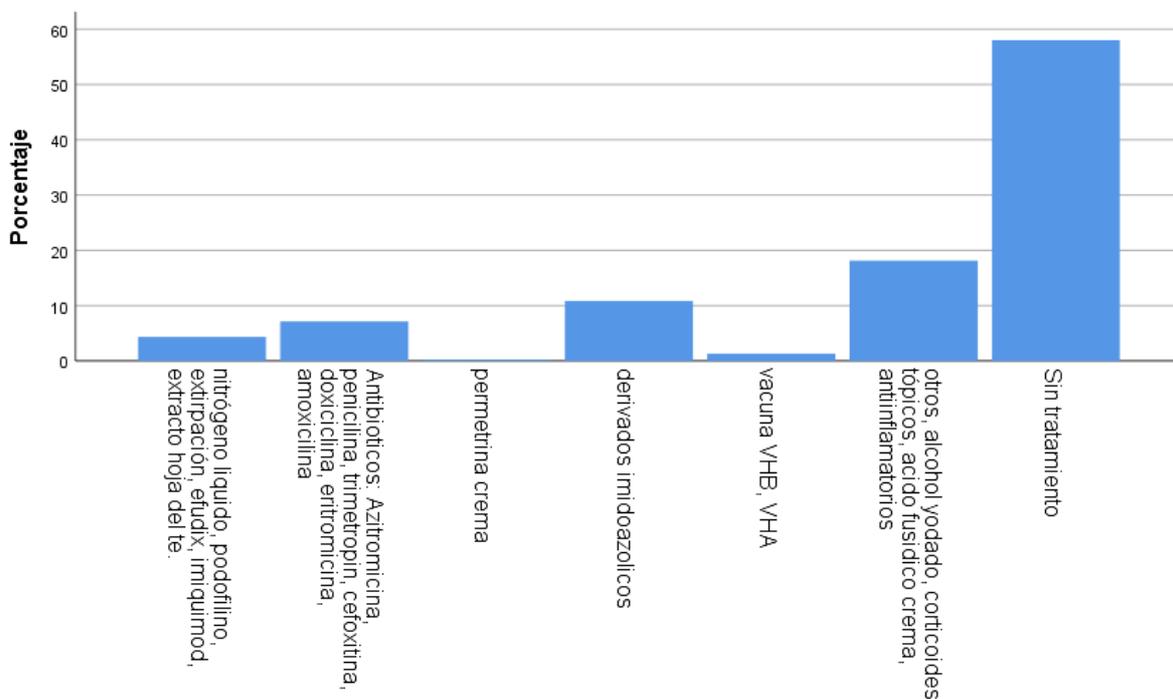


Figura 32. Tratamiento de otras enfermedades concomitantes.

4.1.23 PCR DEL VIRUS HERPES SIMPLEX (Fig. 33)

Debido a que el diagnóstico por PCR de VHS-1 y VHS-2 se instauró en el Servicio de Microbiología del Hospital de Valme para el tipaje y diagnóstico de los pacientes atendidos en el Centro de ITS a partir de febrero de 2008, solo se pudo efectuar la prueba en 1280 pacientes. De ellos, 1150 pacientes (68,6%) obtuvieron resultado positivo, de los que 498 (29,7%) fueron VHS-1 positivos y 652 (38,9%) VHS-2 positivos. En 130 pacientes la PCR fue negativa. Y no se le pudo efectuar a 396 pacientes al no estar disponible la prueba PCR en la fecha del diagnóstico.

Si tenemos en cuenta los pacientes con resultado de PCR positiva, veremos que un 43,3% de los pacientes presentaban infección por VHS-1 y un 56,7% pacientes padecían infección por VHS-2.

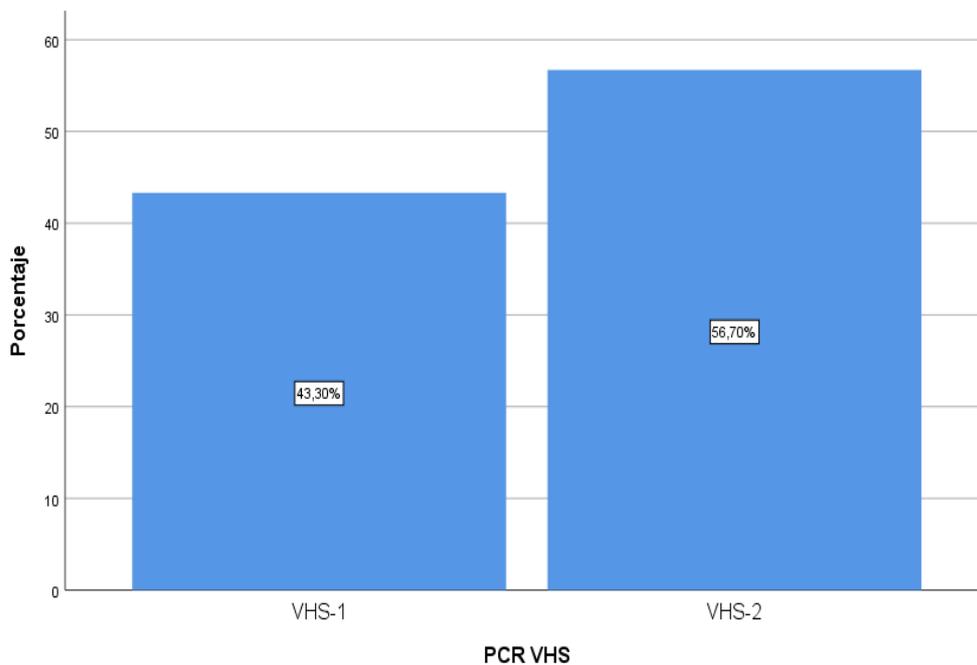


Figura 33. PCR del virus herpes simplex.

4.2 ESTUDIO ESTADÍSTICO INFERENCIAL

4.2.1 CONTRASTE DE HIPÓTESIS

En este apartado se ha dividido la muestra según resultado serológico de la PCR, VHS-1 y VHS-2. A continuación nos centramos en analizar los estudios descriptivos, teniendo en cuenta la variable PCR del VHS-1 y VHS-2 como factor diferenciador. Además se realiza un contraste de hipótesis, estudiando si las principales variables de nuestro trabajo son independientes respecto a la variable PCR.

Se han valorado un total de 1150 pacientes, diagnosticados de herpes genital y con PCR positiva, desde el 1 de enero de 2008 hasta 31 de diciembre del 2017, de los cuales 498 (43,3%) son VHS-1 positivos y 652 (56,7%) son VHS-2 positivos (ver apartado 4.1.23).

4.2.1.1 PCR – SEXO (Figs. 34 y 35)

De las 693 mujeres (60,3%) diagnosticadas con PCR positiva, 357 (51,5%) fueron VHS-1 positivas y 336 (48,5%) fueron VHS-2 positivas. De los 457 hombres (39,7%) diagnosticados con PCR positiva, 141 (30,9%) fueron VHS-1 positivos, mientras que 316 (69,1%) fueron VHS-2.

			PCR VHS		Total
			VHS-1	VHS-2	
Sexo	MUJER	Recuento	357	336	693
		% dentro de Sexo	51,5%	48,5%	100,0%
	HOMBRE	Recuento	141	316	457
		% dentro de Sexo	30,9%	69,1%	100,0%
Total	Recuento	498	652	1150	
	% dentro de Sexo	43,3%	56,7%	100,0%	

Figura 34. Tabla de contingencia comparando el sexo y la PCR.

Al realizar un análisis de chi-cuadrado, entre el sexo y la PCR, se obtuvo un valor X^2 de Pearson de 47,88, estadísticamente significativo (valor de $p < 0,0001$); Prueba exacta de Fisher $p = 0,0001$. Por tanto, podemos afirmar con un 95% de confianza la dependencia de las variables.

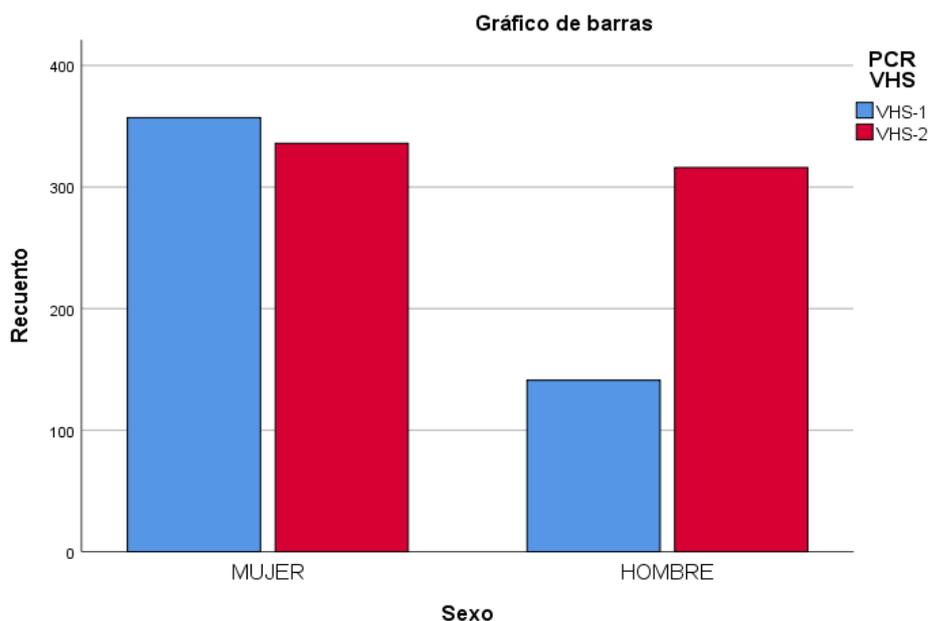


Figura 35. Frecuencia de PCR y sexo.

4.2.1.2 PCR – EDAD (Figs. 36 a 41)

Teniendo en cuenta la edad como variable continua:

La edad media de los pacientes diagnosticados de VHS-1 fue de 29,38 años (con un intervalo de confianza del 95%, de 28,64 a 30,11). Mientras que la edad media de los pacientes diagnosticados de VHS-2 fue de 35,13 años (con un intervalo de confianza del 95% de 34,41 a 35,85).

		PCR VHS		Estadístico	Desv. Error
Edad	VHS-1	Media		29,38	0,374
		95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	28,64	
			Límite superior	30,11	
		Media recortada al 5%		28,70	
		Mediana		27,00	
		Varianza		69,829	
		Desv. Desviación		8,356	
		Mínimo		15	
		Máximo		66	
		Rango		51	
		Rango intercuartil		10	
		Asimetría		1,282	0,109
		Curtosis		1,840	0,218

VHS-2	Media		35,13	0,366
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	34,41	
		Límite superior	35,85	
	Media recortada al 5%		34,54	
	Mediana		34,00	
	Varianza		87,553	
	Desv. Desviación		9,357	
	Mínimo		16	
	Máximo		76	
	Rango		60	
	Rango intercuartil		12	
	Asimetría		1,018	0,096
	Curtosis		1,325	0,191

Figura 36. Tabla comparativa de edad y PCR.

Al realizar un análisis con la U Mann-Whitney, entre la edad y la PCR, se obtuvo un valor 97464,5, estadísticamente significativo (valor de $p < 0,0001$). Por tanto, podemos afirmar con un 95% de confianza la dependencia de las variables.

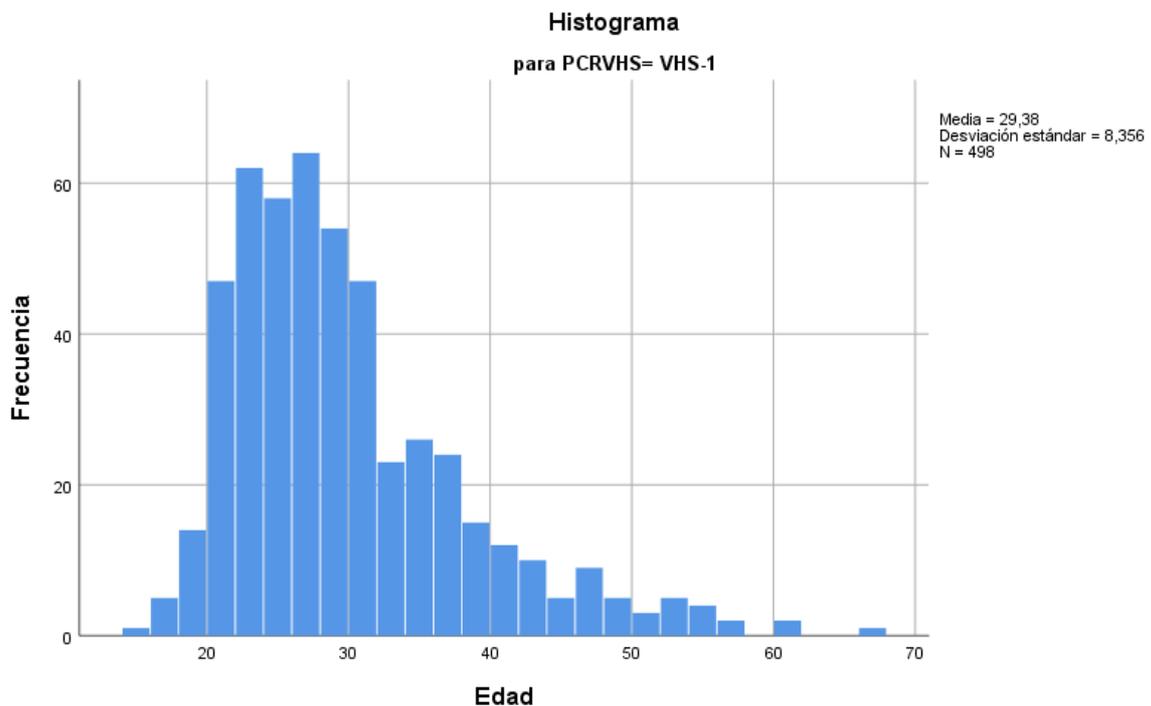


Figura 37. Frecuencias de VHS-1 y edad.

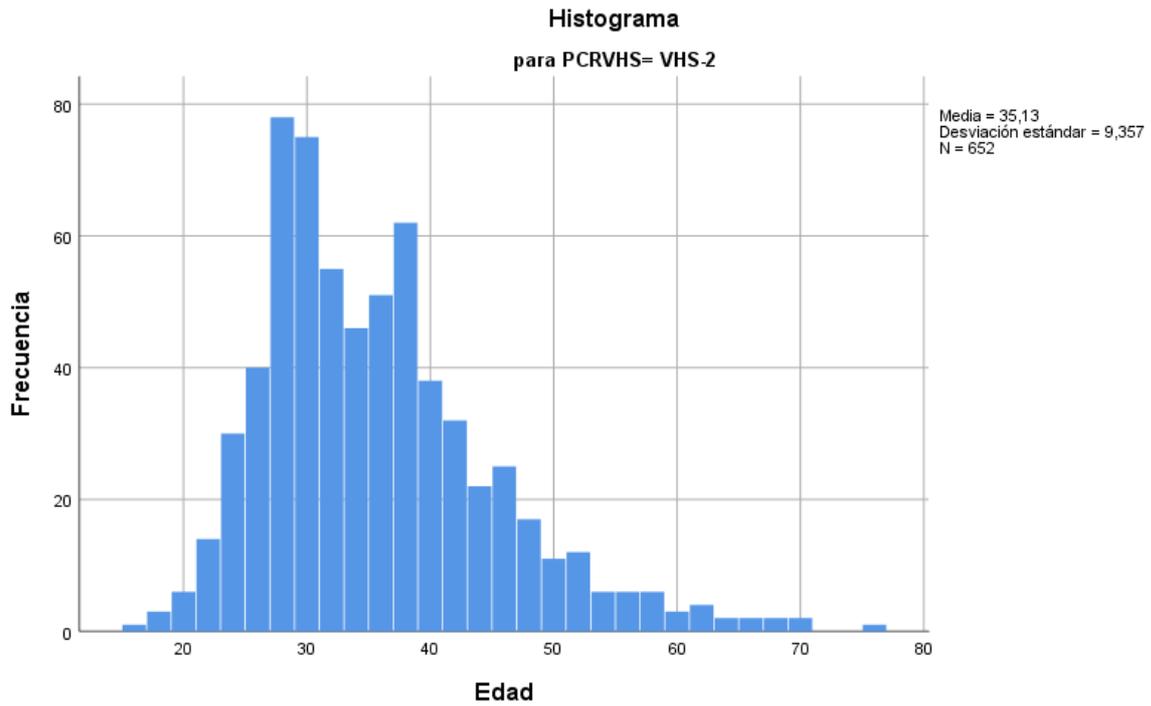


Figura 38. Frecuencias de VHS-2 y edad.

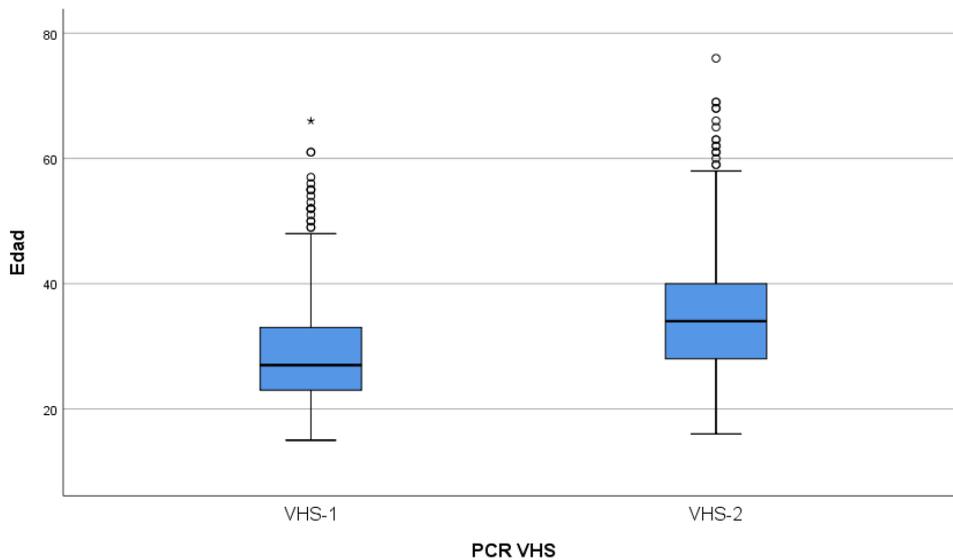


Figura 39. Frecuencias de PCR y edad del virus herpes simplex.

Analizando la edad en grupos como variable categórica obtenemos los siguientes resultados:

De los 15 pacientes (1,3%) diagnosticados con PCR positiva que pertenecen al grupo de edad de menores de 18 años, 11 pacientes (73,3%) fueron VHS-1 positivos y 4 pacientes (26,7%) fueron VHS-2 positivos.

De los 244 pacientes (21,2%) diagnosticados con PCR positiva que pertenecen al grupo de edad entre 18 y 25 años, 176 pacientes (72,1%) fueron VHS-1 positivos y 68 pacientes (27,9%) fueron VHS-2 positivos.

De los 519 pacientes (45,1%) diagnosticados con PCR positiva que pertenecen al grupo de edad entre 26 y 35 años, 214 pacientes (41,2%) fueron VHS-1 positivos y 305 pacientes (58,8%) fueron VHS-2 positivos.

De los 372 pacientes (32,3%) diagnosticados con PCR positiva que pertenecen al grupo de edad de mayores de 35 años, 97 pacientes (26,1%) fueron VHS-1 positivos y 275 pacientes (73,9%) fueron VHS-2 positivos (Fig. 40).

			PCR VHS		Total
			VHS-1	VHS-2	
Grupo Edad	<18	Recuento	11	4	15
		% dentro de Grupo Edad	73,3%	26,7%	100,0%
	18-25	Recuento	176	68	244
		% dentro de Grupo Edad	72,1%	27,9%	100,0%
	26-35	Recuento	214	305	519
		% dentro de Grupo Edad	41,2%	58,8%	100,0%
	>35	Recuento	97	275	372
		% dentro de Grupo Edad	26,1%	73,9%	100,0%
Total	Recuento	498	652	1150	
	% dentro de Grupo Edad	43,3%	56,7%	100,0%	

Figura 40. Tabla de contingencia comparando los grupos de edad y la PCR.

Al realizar un análisis de chi-cuadrado, entre el sexo y la PCR, se obtuvo un valor X^2 de Pearson de 133,97, estadísticamente significativo (valor de $p < 0,0001$). Por tanto, podemos afirmar con un 95% de confianza la dependencia de las variables.

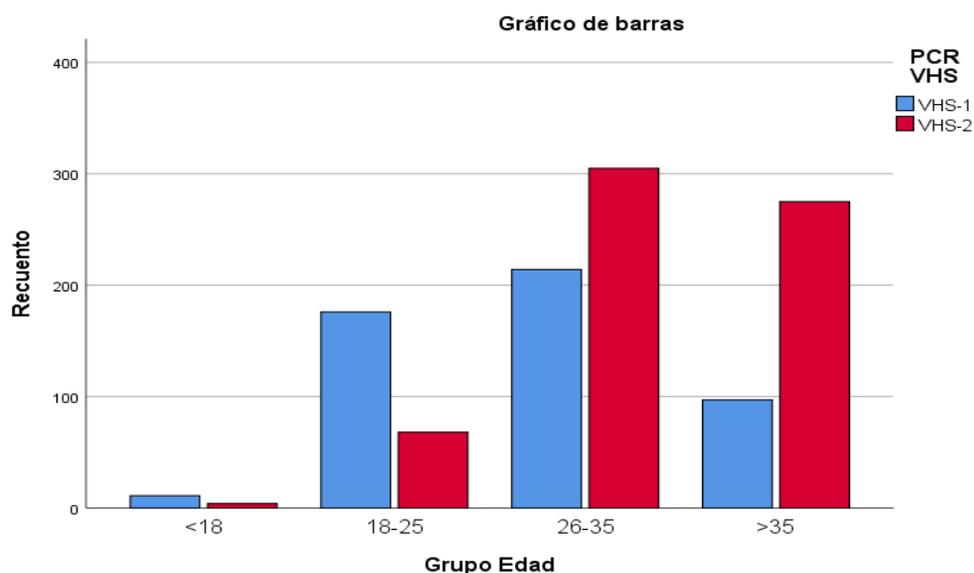


Figura 41. Frecuencia de PCR y grupo de edad.

4.2.1.3 PCR – EDAD DE LA PRIMERA RELACIÓN SEXUAL (Figs. 42 a 45)

La edad media de la primera relación sexual en pacientes diagnosticados de VHS-1 fue de 17,13 años (con un intervalo de confianza del 95% de 16,90 a 17,36), muy similar a la edad media de los pacientes diagnosticados de VHS-2 que fue de 17,12 años (con un intervalo de confianza del 95% de 16,88 a 17,35).

		PCR VHS	Estadístico	Desv. Error	
Edad primera relación	VHS-2	Media	17,12	,121	
		95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior Límite superior	16,88 17,35	
		Media recortada al 5%	16,90		
		Mediana	17,00		
		Varianza	9,578		
		Desv. Desviación	3,095		
		Mínimo	9		
		Máximo	44		
		Rango	35		
		Rango intercuartil	3		
		Asimetría	2,786	,096	
		Curtosis	18,140	,191	
		VHS-1	Media	17,13	,118
	95% de intervalo de confianza para la media		Límite inferior Límite superior	16,90 17,36	
	Media recortada al 5%		16,91		
	Mediana		17,00		
	Varianza		6,977		
	Desv. Desviación		2,641		
	Mínimo		12		
	Máximo		40		
	Rango		28		
	Rango intercuartil		2		
	Asimetría		2,443	,109	
	Curtosis		14,010	,218	

Figura 42. Tabla comparativa de edad de la primera relación sexual y PCR.

Al realizar un análisis con la U Mann-Whitney, entre la edad y la PCR, se obtuvo un valor 160553, estadísticamente no significativo (valor de $p=0,745$). Por tanto, podemos afirmar con un 95% de confianza la independencia de las variables.

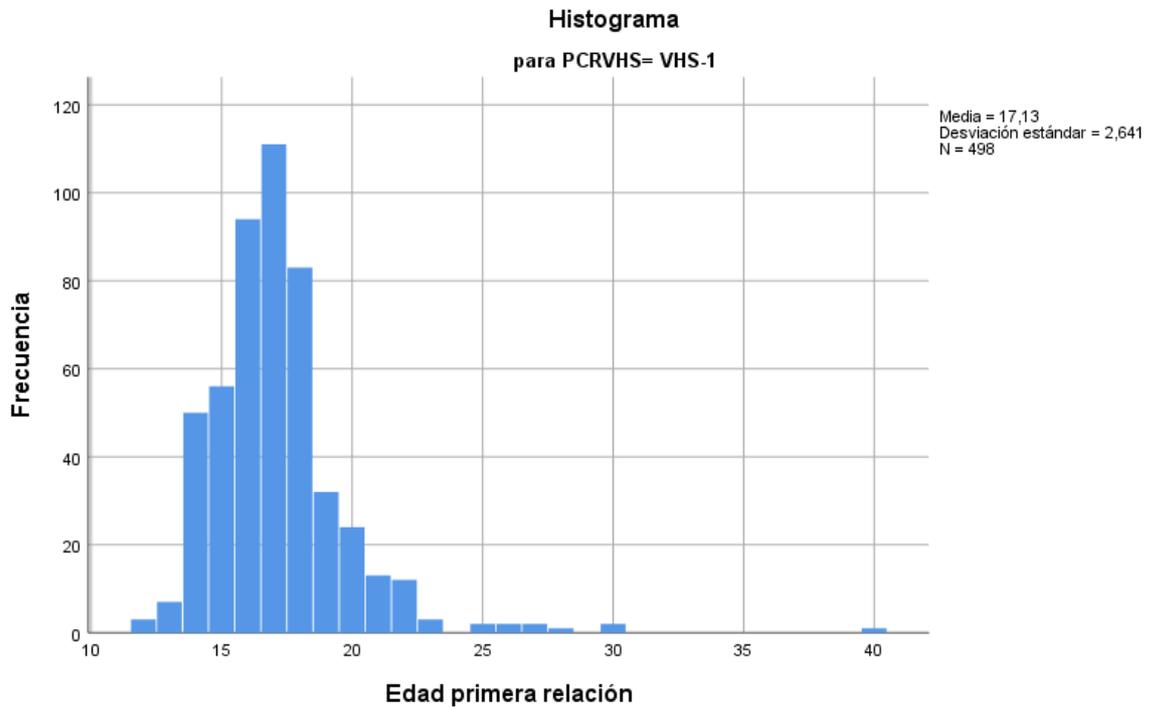


Figura 43. Frecuencia de VHS-1 y edad de la primera relación sexual.

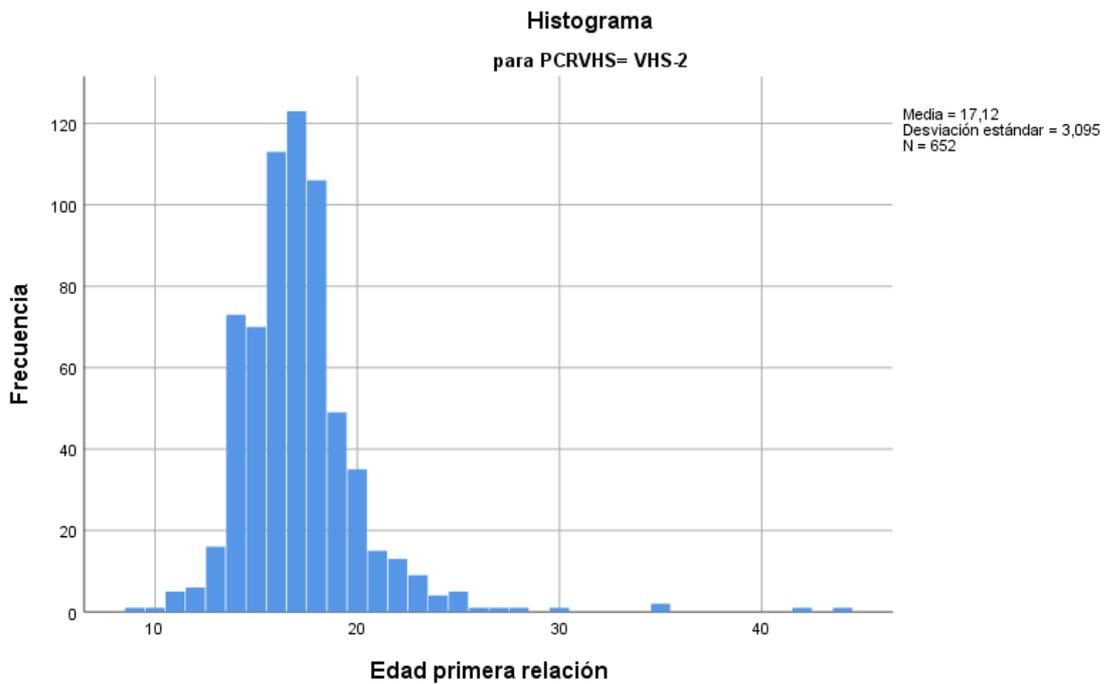


Figura 44. Frecuencia de VHS-2 y edad de la primera relación sexual.

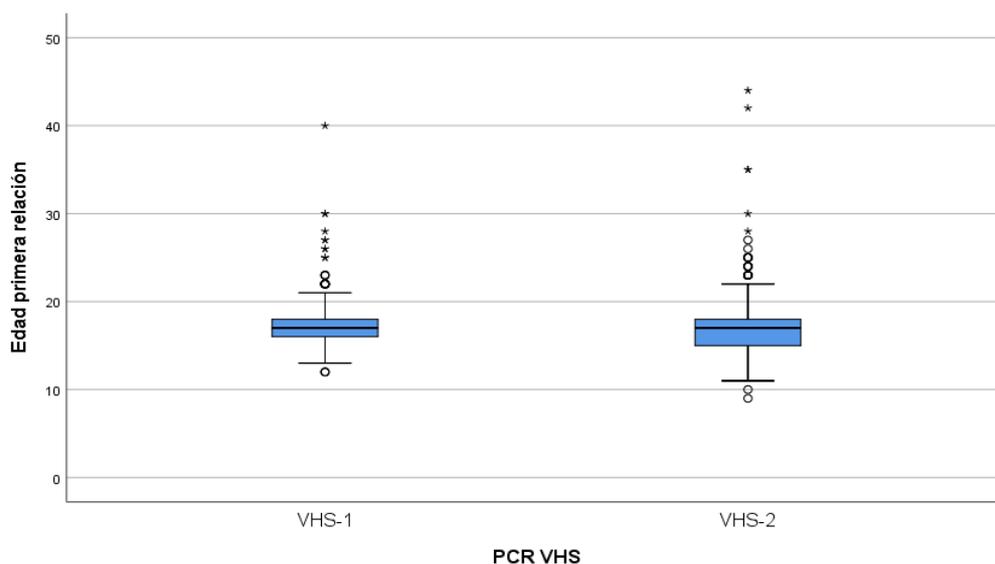


Figura 45. Frecuencias de PCR y edad de la primera relación sexual.

4.2.1.4 PCR – CAPTACIÓN DEL PACIENTE (Figs. 46 y 47)

132 pacientes (16,2%) acudieron a consulta por ser usuarios con historia previa en el Centro. 39 pacientes (29,5% de los pacientes con historia previa) fueron positivos para VHS-1, y 93 pacientes (70,5%) fueron positivos para VHS-2.

676 pacientes (82,7%) acudieron por notas de prensa, radio, televisión, internet o boca a boca: 328 pacientes (48,5% de los pacientes captados por medios informativos) fueron positivos para VHS-1, y 348 pacientes (51,5%) fueron positivos para VHS-2.

9 pacientes (1,1%) acudieron derivados por ONG u otras instituciones: 3 pacientes (33,3% de los pacientes captados por instituciones) fueron positivos para VHS-1, y 6 pacientes (66,7%) fueron positivos para VHS-2 (Fig. 46).

			PCR VHS		Total
			VHS-2	VHS-1	
Captación	Usuario con historia anterior	Recuento	93	39	132
		% dentro de Captación	70,5%	29,5%	100,0%
		% dentro de PCR VHS	20,8%	10,5%	16,2%
	Prensa, radio, TV, internet, boca a boca	Recuento	348	328	676
		% dentro de Captación	51,5%	48,5%	100,0%
		% dentro de PCR VHS	77,9%	88,6%	82,7%
	ONG, Otras instituciones	Recuento	6	3	9
		% dentro de Captación	66,7%	33,3%	100,0%
		% dentro de PCR VHS	1,3%	0,8%	1,1%
Total	Recuento	447	370	817	
	% dentro de Captación	54,7%	45,3%	100,0%	

% dentro de PCR VHS	100,0%	100,0%	100,0%
---------------------	--------	--------	--------

Figura 46. Tabla de contingencia comparando la captación y la PCR.

Al realizar un análisis de chi-cuadrado, entre la forma de captar al paciente en la consulta y la PCR, se obtuvo un valor X^2 de Pearson de 16,57, estadísticamente significativo (valor de $p < 0,0001$). Por tanto, podemos afirmar con un 95% de confianza la dependencia de las variables.

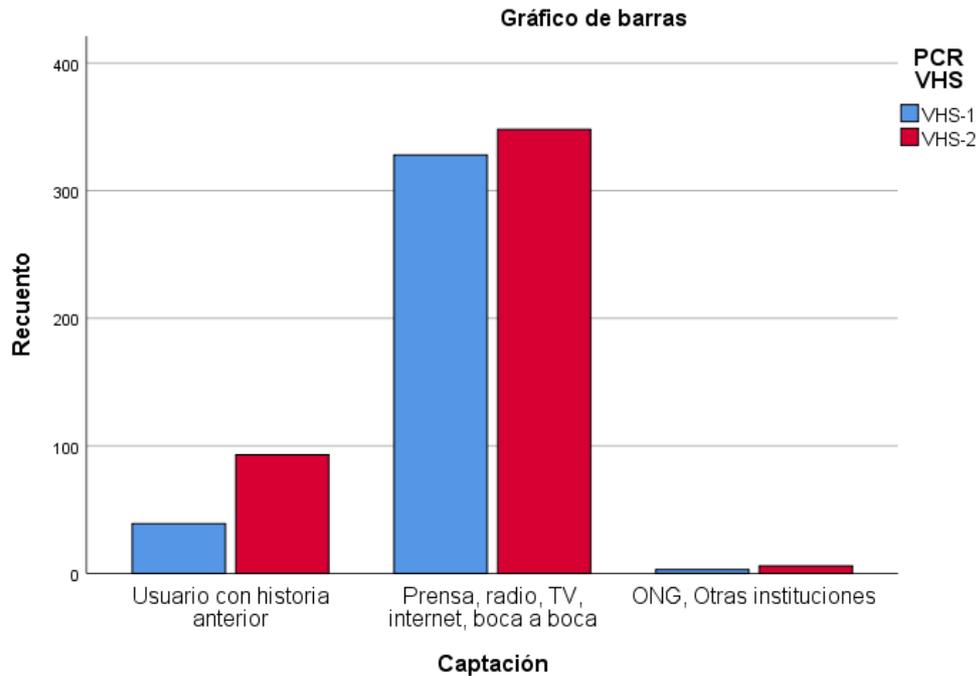


Figura 47. Frecuencia de PCR y captación del paciente.

4.2.1.5 PCR – NACIONALIDAD (Figs. 48 y 49)

985 pacientes (85,7%) con PCR positiva eran españoles, de los cuales 451 (45,8%) fueron VHS-1 positivos y 534 (54,2%) fueron VHS-2 positivos.

86 pacientes (7,5%) con PCR positiva provenían de Centro y Sudamérica, de los cuales 12 (14%) fueron VHS-1 positivos, y 74 (86%) fueron VHS-2 positivos.

19 pacientes (1,7%) con PCR positiva provenían del continente africano, de los cuales 3 (15,8%) fueron VHS-1 positivos y 16 (84,2%) fueron VHS-2 positivos.

46 pacientes (4%) con PCR positiva provenían de otros países de Europa, de los cuales 28 (60,9%) fueron VHS-1 positivos, y 18 (39,1%) fueron VHS-2 positivos.

14 pacientes (1,2%) con PCR positiva provenían de otros países, de los cuales 4 (28,6%) fueron VHS-1 positivos, y 10 (71,4%) fueron VHS-2 positivos (Fig. 48).

			PCR VHS		Total
			VHS-1	VHS-2	
Nacionalidad	España	Recuento	451	534	985
		% dentro de Nacionalidad	45,8%	54,2%	100,0%
	Centro y Sudamérica	Recuento	12	74	86
		% dentro de Nacionalidad	14,0%	86,0%	100,0%
	África	Recuento	3	16	19
		% dentro de Nacionalidad	15,8%	84,2%	100,0%
	Europa	Recuento	28	18	46
		% dentro de Nacionalidad	60,9%	39,1%	100,0%
	Otros	Recuento	4	10	14
		% dentro de Nacionalidad	28,6%	71,4%	100,0%
	Total	Recuento	498	652	1150
		% dentro de Nacionalidad	43,3%	56,7%	100,0%

Figura 48. Tabla de contingencia comparando la nacionalidad y la PCR.

Al realizar un análisis de chi-cuadrado, entre la nacionalidad y la PCR, se obtuvo un valor X^2 de Pearson de 45,52, estadísticamente significativo (valor de $p < 0,0001$). Por tanto, podemos afirmar con un 95% de confianza la dependencia de las variables.

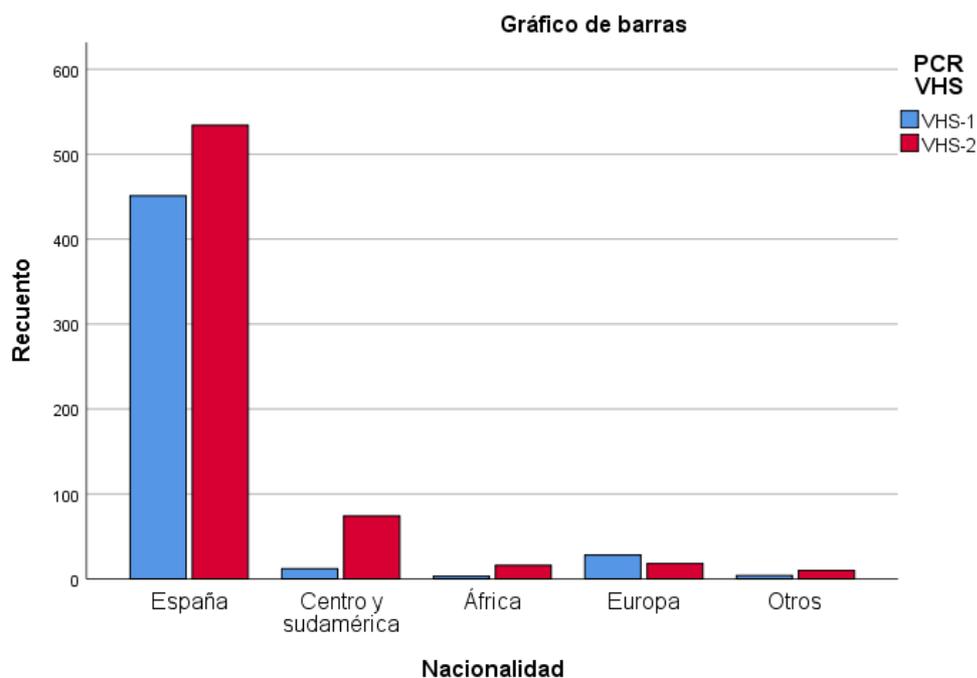


Figura 49. Frecuencia de PCR y nacionalidad.

4.2.1.6 PCR – PROFESIÓN (Figs. 50 y 51)

16 pacientes (1,4%) con PCR positiva eran profesionales del sector primario, de los cuales 5 (31,3%) fueron VHS-1 positivos y 11 (68,8%) fueron VHS-2 positivos.

124 pacientes (10,8%) con PCR positiva eran profesionales del sector secundario, de los cuales 33 (26,6%) fueron VHS-1 positivos, y 91 (73,4%) fueron VHS-2 positivos.

372 pacientes (32,3%) con PCR positiva eran profesionales del sector terciario, de los cuales 128 (34,4%) fueron VHS-1 positivos y 244 (65,6%) fueron VHS-2 positivos. 12 pacientes (1%) con PCR positiva eran profesionales del sexo, de los cuales 4 (28,6%) fueron VHS-1 positivos, y 10 (71,4%) fueron VHS-2 positivos.

295 pacientes (25,7%) con PCR positiva eran profesionales técnicos y de los servicios de administración, de los cuales 133 (45,1%) fueron VHS-1 positivos, y 162 (54,9%) fueron VHS-2 positivos.

271 pacientes (23,6%) con PCR positiva eran estudiantes, de los cuales 177 (65,3%) fueron VHS-1 positivos, y 94 (34,7%) fueron VHS-2 positivos.

60 pacientes (5,2%) con PCR positiva tenían otros oficios, de los cuales 20 (33,3%) fueron VHS-1 positivos, y 40 (66,7%) fueron VHS-2 positivos.

			PCR VHS		Total
			VHS-1	VHS-2	
Profesión	Sector primario	Recuento	5	11	16
		% dentro de Profesión	31,3%	68,8%	100,0%
	Sector secundario	Recuento	33	91	124
		% dentro de Profesión	26,6%	73,4%	100,0%
	Sector terciario	Recuento	128	244	372
		% dentro de Profesión	34,4%	65,6%	100,0%
	Profesionales del sexo	Recuento	2	10	12
		% dentro de Profesión	16,7%	83,3%	100,0%
	Profesionales técnicos y de los servicios de administración	Recuento	133	162	295
		% dentro de Profesión	45,1%	54,9%	100,0%
	Estudiante	Recuento	177	94	271
		% dentro de Profesión	65,3%	34,7%	100,0%
	Otro	Recuento	20	40	60
		% dentro de Profesión	33,3%	66,7%	100,0%
	Total	Recuento	498	652	1150
		% dentro de Profesión	43,3%	56,7%	100,0%

Figura 50. Tabla de contingencia comparando la profesión laboral del paciente y la PCR.

Al realizar un análisis de chi-cuadrado, entre la profesión laboral del paciente y la PCR, se obtuvo un valor X^2 de Pearson de 86,75, estadísticamente significativo (valor de $p < 0,0001$). Por tanto, podemos afirmar con un 95% de confianza la dependencia de las variables.

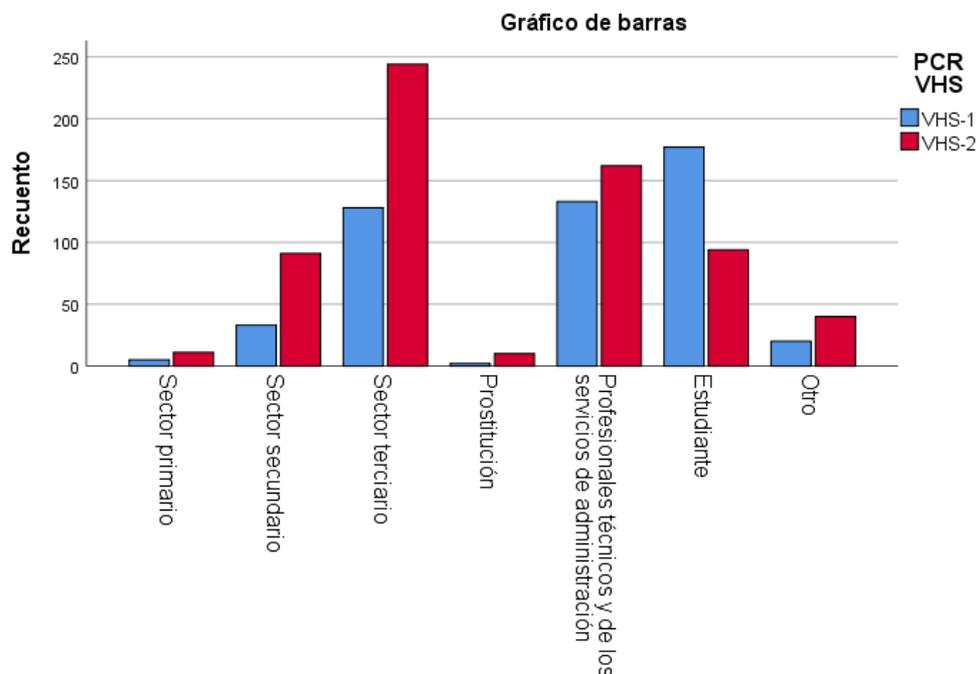


Figura 51. Frecuencia de PCR y profesión.

4.2.1.7 PCR – SITUACIÓN LABORAL (Figs. 52 y 53)

284 pacientes (24,7%) con PCR positiva eran estudiantes, de los cuales 184 (64,8%) fueron VHS-1 positivos y 100 (35,2%) fueron VHS-2 positivos.

657 pacientes (57,1%) con PCR positiva eran trabajadores en activo, de los cuales 248 (37,7%) fueron VHS-1 positivos, y 409 (62,3%) fueron VHS-2 positivos.

165 pacientes (14,3%) con PCR positiva estaban desempleados, de los cuales 50 pacientes (30,3%) fueron VHS-1 positivos y 115 (69,7%) fueron VHS-2 positivos.

18 pacientes (1%) con PCR positiva estaban jubilados, de los cuales 5 (27,8%) fueron VHS-1 positivos, y 13 (72,2%) fueron VHS-2 positivos.

26 pacientes (2,3%) con PCR positiva se dedicaban a las tareas del hogar, de los cuales 11 (42,3%) fueron VHS-1 positivos, y 15 (57,7%) fueron VHS-2 positivos.

			PCR VHS		Total
			VHS-2	VHS-1	
Situación laboral	Estudiante	Recuento	100	184	284
		% dentro de Situación laboral	35,2%	64,8%	100,0%
		% dentro de PCR VHS	15,3%	36,9%	24,7%

	Trabajando	Recuento	409	248	657
		% dentro de Situación laboral	62,3%	37,7%	100,0%
		% dentro de PCR VHS	62,7%	49,8%	57,1%
	Parado	Recuento	115	50	165
		% dentro de Situación laboral	69,7%	30,3%	100,0%
		% dentro de PCR VHS	17,6%	10,0%	14,3%
	Jubilado	Recuento	13	5	18
		% dentro de Situación laboral	72,2%	27,8%	100,0%
		% dentro de PCR VHS	2,0%	1,0%	1,6%
	Labores del hogar	Recuento	15	11	26
		% dentro de Situación laboral	57,7%	42,3%	100,0%
		% dentro de PCR VHS	2,3%	2,2%	2,3%
Total	Recuento	652	498	1150	
	% dentro de Situación laboral	56,7%	43,3%	100,0%	
	% dentro de PCR VHS	100,0%	100,0%	100,0%	

Figura 52. Tabla de contingencia comparando la situación laboral y la PCR.

Al realizar un análisis de chi-cuadrado, entre la situación laboral del paciente y la PCR, se obtuvo un valor X^2 de Pearson de 74,79, estadísticamente significativo (valor de $p < 0,0001$). Por tanto, podemos afirmar con un 95% de confianza la dependencia de las variables.

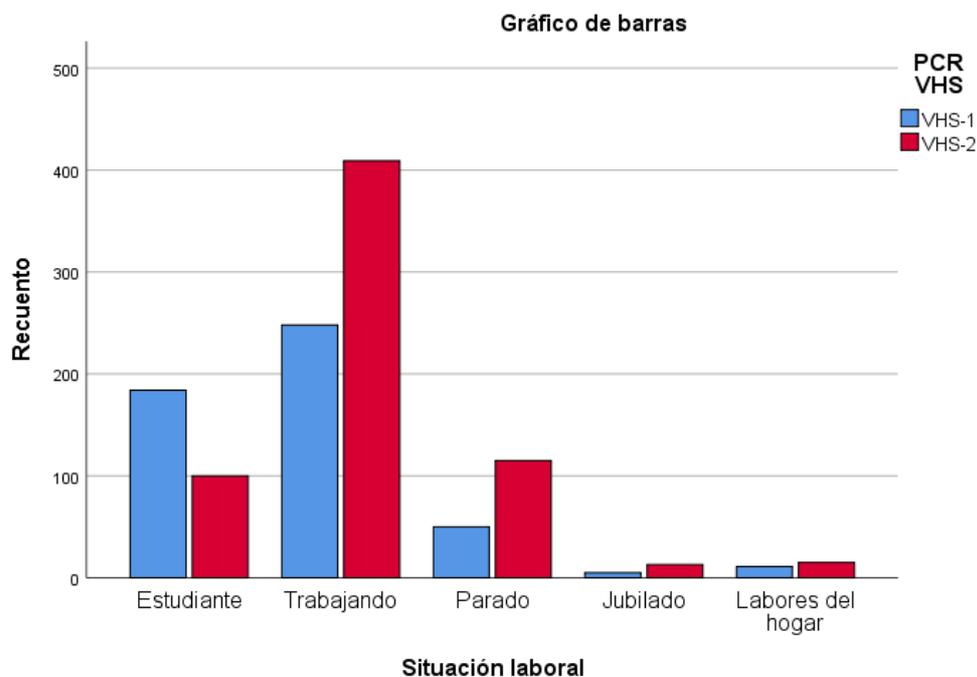


Figura 53. Frecuencia de PCR y situación laboral.

4.2.1.8 PCR – NIVEL DE ESTUDIOS (Figs. 54 y 55)

377 pacientes (32,8%) con PCR positiva habían cursado estudios de educación primaria o secundaria, de los cuales 153 (40,6%) fueron VHS-1 positivos y 224 (59,4%) fueron VHS-2 positivos.

448 pacientes (39%) con PCR positiva habían cursado estudios de bachillerato, de los cuales 192 (42,9%) fueron VHS-1 positivos, y 256 (57,1%) fueron VHS-2 positivos.

308 pacientes (26,8%) con PCR positiva habían cursado estudios universitarios, de los cuales 144 (46,8%) fueron VHS-1 positivos y 164 (53,2%) fueron VHS-2 positivos. 17 pacientes (1,5%) con PCR positiva eran analfabetos, de los cuales 9 (52,9%) fueron VHS-1 positivos, y 8 (47,1%) fueron VHS-2 positivos.

			PCR VHS		Total
			VHS-2	VHS-1	
Nivel estudios	Primaria o secundaria	Recuento	224	153	377
		% dentro de Nivel estudios	59,4%	40,6%	100,0%
		% dentro de PCR VHS	34,4%	30,7%	32,8%
	Bachillerato	Recuento	256	192	448
		% dentro de Nivel estudios	57,1%	42,9%	100,0%
		% dentro de PCR VHS	39,3%	38,6%	39,0%
	Universitarios	Recuento	164	144	308
		% dentro de Nivel estudios	53,2%	46,8%	100,0%
		% dentro de PCR VHS	25,2%	28,9%	26,8%
	Analfabeto	Recuento	8	9	17
		% dentro de Nivel estudios	47,1%	52,9%	100,0%
		% dentro de PCR VHS	1,2%	1,8%	1,5%
Total	Recuento	652	498	1150	
	% dentro de Nivel estudios	56,7%	43,3%	100,0%	
	% dentro de PCR VHS	100,0%	100,0%	100,0%	

Figura 54. Tabla de contingencia comparando el nivel de estudios y la PCR.

Al realizar un análisis de chi-cuadrado, entre el nivel de estudios del paciente y la PCR, se obtuvo un valor X^2 de Pearson de 3,308, estadísticamente no significativo (valor de $p=0,346$). Por tanto, podemos afirmar con un 95% de confianza la independencia de las variables.

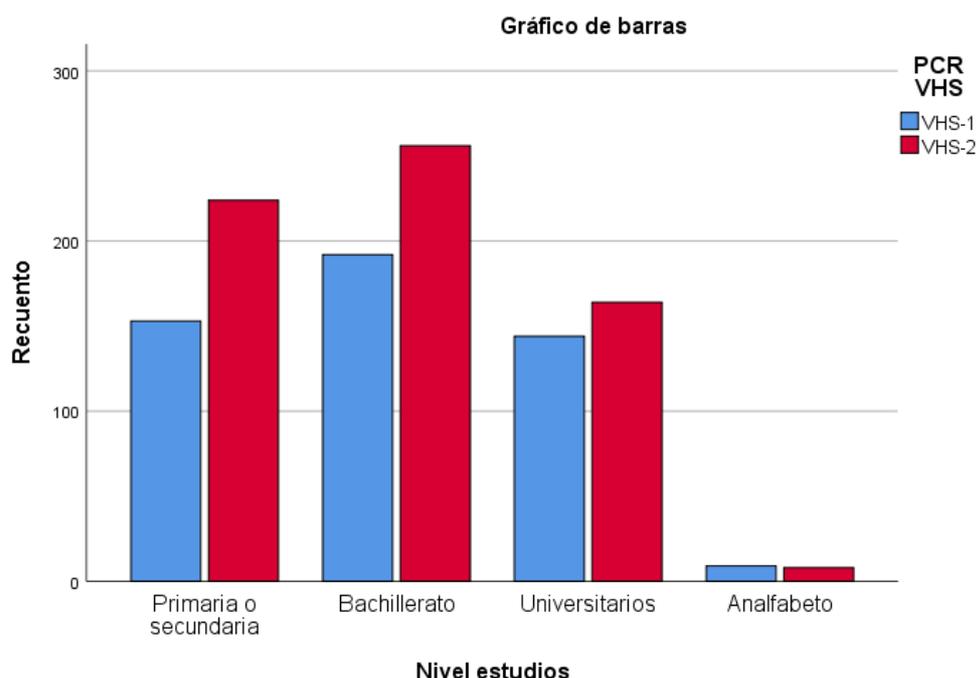


Figura 55. Frecuencia de PCR y nivel de estudios.

4.2.1.9 PCR – ESTADO CIVIL (Figs. 56 y 57)

945 pacientes (82,2%) con PCR positiva estaban solteros, de los cuales 434 (45,9%) fueron VHS-1 positivos y 511 (54,1%) fueron VHS-2 positivos.

120 pacientes (10,4%) con PCR positiva estaban casados, de los cuales 40 (33,3%) fueron VHS-1 positivos, y 80 (66,7%) fueron VHS-2 positivos.

5 pacientes (26,8%) con PCR positiva estaban viudos, de los cuales uno (20%) fue VHS-1 positivos y 4 (80%) fueron VHS-2 positivos.

80 pacientes (7%) con PCR positiva estaban separados, de los cuales 23 (28,7%) fueron VHS-1 positivos y 57 (71,3%) fueron VHS-2 positivos.

			PCR VHS		Total
			VHS-2	VHS-1	
Estado civil	Soltero	Recuento	511	434	945
		% dentro de Estado civil	54,1%	45,9%	100,0%
		% dentro de PCR VHS	78,4%	87,1%	82,2%
	Casado	Recuento	80	40	120
		% dentro de Estado civil	66,7%	33,3%	100,0%
		% dentro de PCR VHS	12,3%	8,0%	10,4%
	Viudo	Recuento	4	1	5

	% dentro de Estado civil	80,0%	20,0%	100,0%	
	% dentro de PCR VHS	0,6%	0,2%	0,4%	
	Separado	Recuento	57	23	80
	% dentro de Estado civil	71,3%	28,7%	100,0%	
	% dentro de PCR VHS	8,7%	4,6%	7,0%	
Total	Recuento	652	498	1150	
	% dentro de Estado civil	56,7%	43,3%	100,0%	
	% dentro de PCR VHS	100,0%	100,0%	100,0%	

Figura 56. Tabla de contingencia comparando el estado civil y la PCR.

Al realizar un análisis de chi-cuadrado, entre el estado civil y la PCR, se obtuvo un valor X^2 de Pearson de 15,51, estadísticamente significativo (valor de $p=0,001$). Por tanto, podemos afirmar con un 95% de confianza la dependencia de las variables.

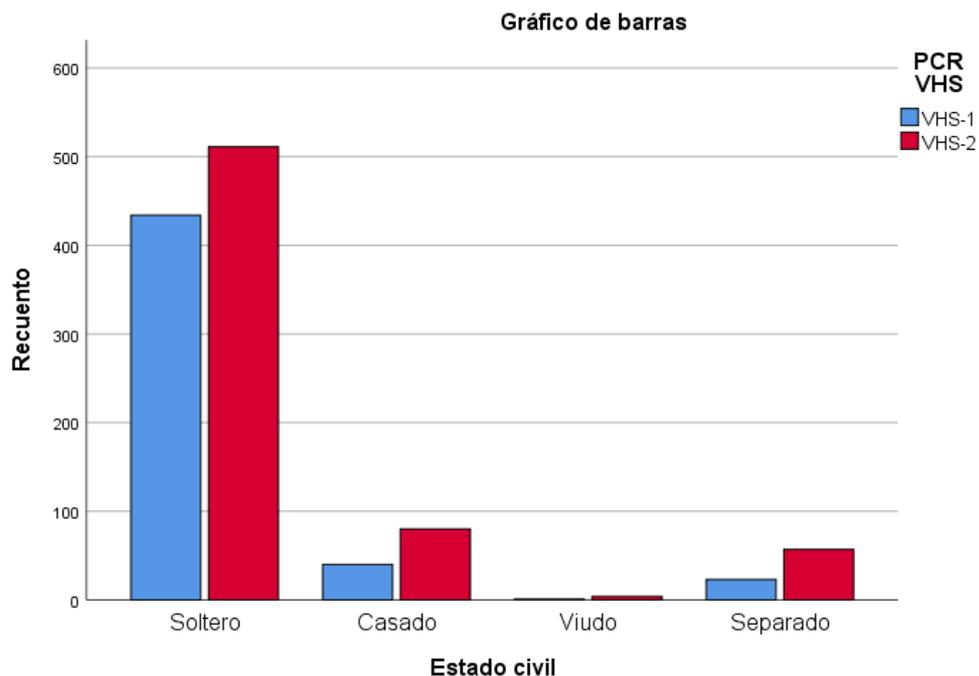


Figura 57. Frecuencia de PCR y estado civil.

4.2.1.10 PCR – EMBARAZO (Figs. 58 y 59)

De las 13 pacientes embarazadas con PCR positiva (1,1%), 4 (30,8%) eran VHS-1 positivas y 9 (69,2%) fueron VHS-2 positivas.

			PCR VHS		Total
			VHS-1	VHS-2	
Embarazada	SI	Recuento	4	9	13
		% dentro de Embarazada	30,8%	69,2%	100,0%
	NO	Recuento	494	643	1137
		% dentro de Embarazada	43,4%	56,6%	100,0%
Total		Recuento	498	652	1150
		% dentro de Embarazada	43,3%	56,7%	100,0%

Figura 58. Tabla de contingencia comparando el embarazo y la PCR.

Al realizar un análisis de chi-cuadrado, entre estar embarazada o no en el momento del diagnóstico y la PCR, se obtuvo un valor X^2 de Pearson de 0,84, estadísticamente no significativo (valor de $p=0,359$); Prueba exacta de Fisher bilateral $p=0,412$. Por tanto, podemos afirmar con un 95% de confianza la independencia de las variables analizadas.

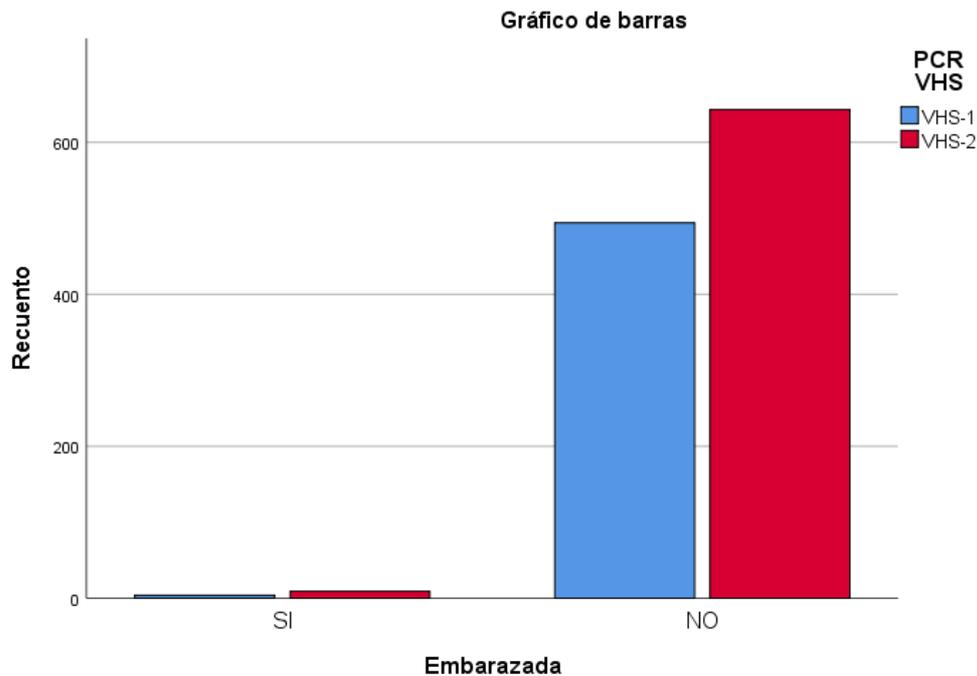


Figura 59. Frecuencia de PCR y embarazo.

4.2.1.11 PCR – ORIENTACIÓN SEXUAL (Figs. 60 y 61)

1032 pacientes (89,7%) con PCR positiva solicitaron eran heterosexuales, de los cuales 468 (45,3%) fueron VHS-1 positivos y 564 (54,7%) fueron VHS-2 positivos.

98 pacientes (8,5%) con PCR positiva eran HSH o MSM, de los cuales 25 (25,5%) fueron VHS-1 positivos y 73 pacientes (74,5%) fueron VHS-2 positivos.

20 pacientes (1,7%) con PCR positiva eran bisexuales, de los cuales 5 (25%) fueron VHS-1 positivos y 15 pacientes (75%) fueron VHS-2 positivos.

			PCR VHS		Total
			VHS-1	VHS-2	
Condición sexual	Heterosexual	Recuento	468	564	1032
		% dentro de Condición sexual	45,3%	54,7%	100,0%
	Homosexual	Recuento	25	73	98
		% dentro de Condición sexual	25,5%	74,5%	100,0%
	Bisexual	Recuento	5	15	20
		% dentro de Condición sexual	25,0%	75,0%	100,0%
Total	Recuento	498	652	1150	
	% dentro de Condición sexual	43,3%	56,7%	100,0%	

Figura 60. Tabla de contingencia comparando la orientación sexual del paciente y la PCR.

Al realizar un análisis de chi-cuadrado, entre la orientación sexual y la PCR, se obtuvo un valor X^2 de Pearson de 17,12, estadísticamente significativo (valor de $p < 0,0001$). Por tanto, podemos afirmar con un 95% de confianza la dependencia de las variables.

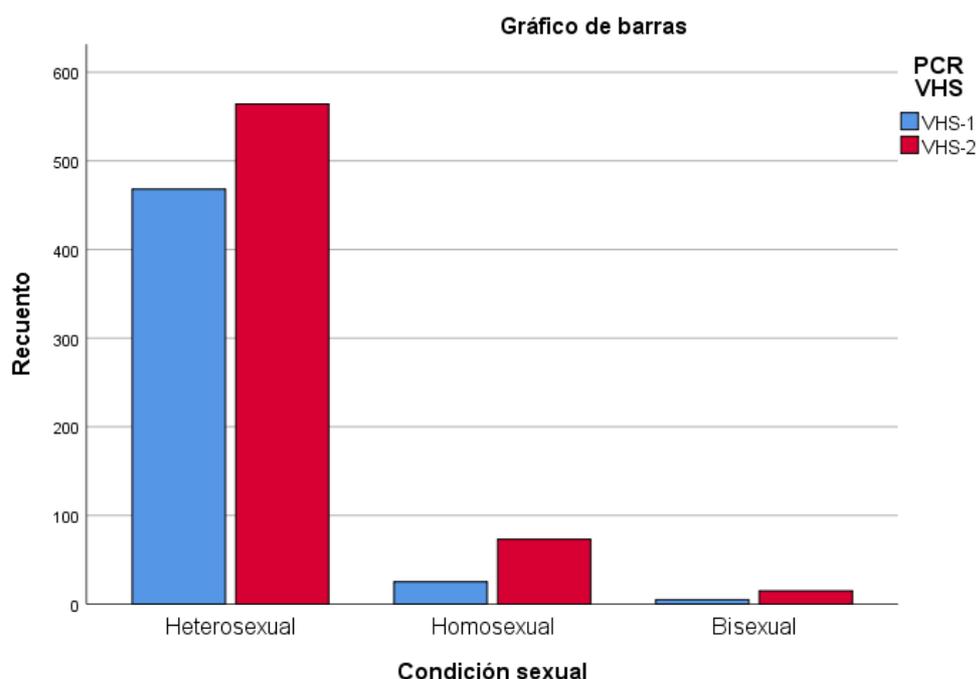


Figura 61. Frecuencia de PCR y orientación sexual del paciente.

4.2.1.12 PCR – PAREJA HABITUAL (Figs. 62 y 63)

869 pacientes (75,6%) con PCR positiva tenían pareja habitual en el momento del diagnóstico, de los cuales 412 (47,4%) fueron VHS-1 positivos y 457 (52,6%) fueron VHS-2 positivos.

281 pacientes (24,4%) con PCR positiva no tenían pareja habitual, de los cuales 86 (30,6%) fueron VHS-1 positivos y 195 (69,4%) fueron VHS-2 positivos.

			PCR VHS		Total
			VHS-1	VHS-2	
Pareja habitual	SI	Recuento	412	457	869
		% dentro de Pareja habitual	47,4%	52,6%	100,0%
	NO	Recuento	86	195	281
		% dentro de Pareja habitual	30,6%	69,4%	100,0%
Total		Recuento	498	652	1150
		% dentro de Pareja habitual	43,3%	56,7%	100,0%

Figura 62. Tabla de contingencia comparando tener una pareja sexual habitual y la PCR.

Al realizar un análisis de chi-cuadrado, entre tener pareja habitual y la PCR, se obtuvo un valor X^2 de Pearson de 24,42, estadísticamente significativo (valor de $p < 0,0001$); Prueba exacta de Fisher $p = 0,0001$. Por tanto, podemos afirmar con un 95% de confianza la dependencia de las variables.

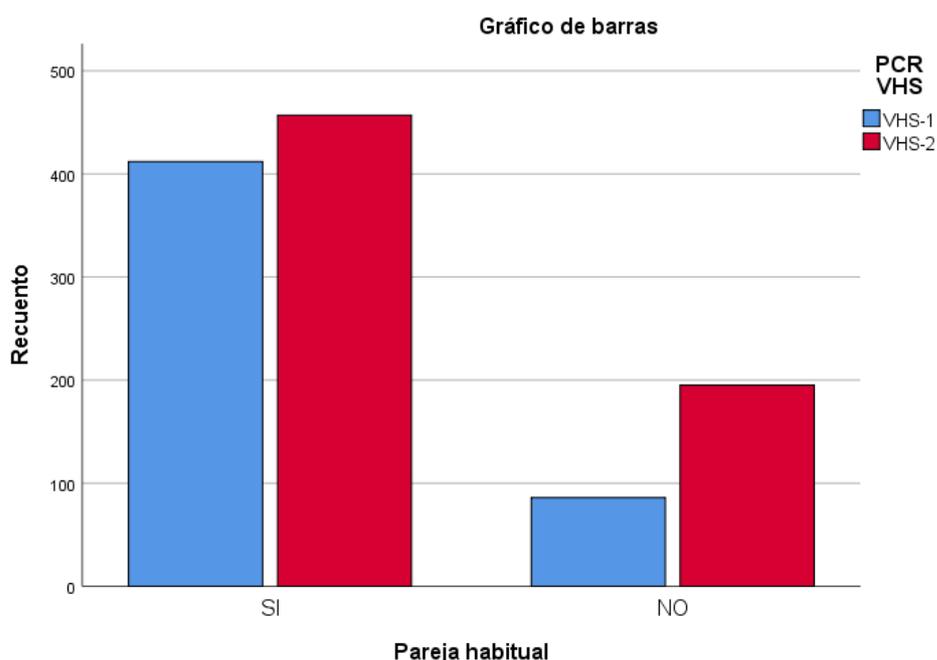


Figura 63. Frecuencia de PCR y pareja habitual.

4.2.1.13 PCR – NÚMERO DE PAREJAS SEXUALES DIFERENTES EN EL ÚLTIMO AÑO (Figs. 64 y 65)

553 pacientes con PCR positiva habían tenido solo una pareja sexual durante el último año, de los cuales 248 (44,8%) fueron VHS-1 positivos y 305 (55,2%) fueron VHS-2 positivos.

213 pacientes con PCR positiva habían tenido dos parejas sexuales durante el último año, de los cuales 111 (52,1%) fueron VHS-1 positivos y 102 (47,9%) fueron VHS-2 positivos.

235 pacientes con PCR positiva habían tenido entre tres y cinco parejas sexuales durante el último año, de los cuales 99 (42,1%) fueron VHS-1 positivos y 136 (57,9%) fueron VHS-2 positivos.

74 pacientes con PCR positiva habían tenido entre 6 y 10 parejas sexuales durante el último año, de los cuales 24 (32,4%) fueron VHS-1 positivos y 50 (67,6%) fueron VHS-2 positivos.

26 pacientes con PCR positiva habían tenido entre 11 y 20 parejas sexuales durante el último año, de los cuales 8 (30,8%) fueron VHS-1 positivos y 18 (69,2%) fueron VHS-2 positivos.

36 pacientes con PCR positiva afirmaron haber tenido más de 20 parejas sexuales durante el último año, de los cuales 7 (19,4%) fue VHS-1 positivos y 29 (80,6%) fueron VHS-2 positivos.

13 pacientes con PCR positiva negaban haber tenido pareja sexual durante el último año, de los cuales uno (7,7%) fue VHS-1 positivo y 12 (92,3%) fueron VHS-2 positivos.

			PCR VHS		Total
			VHS-1	VHS-2	
Parejas AÑO	Una	Recuento	248	305	553
		% dentro de Parejas AÑO	44,8%	55,2%	100,0%
	Dos	Recuento	111	102	213
		% dentro de Parejas AÑO	52,1%	47,9%	100,0%
	[3-5]	Recuento	99	136	235
		% dentro de Parejas AÑO	42,1%	57,9%	100,0%
	[6-10]	Recuento	24	50	74
		% dentro de Parejas AÑO	32,4%	67,6%	100,0%
	[11-20]	Recuento	8	18	26
		% dentro de Parejas AÑO	30,8%	69,2%	100,0%
	Más de 20	Recuento	7	29	36
		% dentro de Parejas AÑO	19,4%	80,6%	100,0%
	Ninguna	Recuento	1	12	13
		% dentro de Parejas AÑO	7,7%	92,3%	100,0%
Total	Recuento	498	652	1150	
	% dentro de Parejas AÑO	43,3%	56,7%	100,0%	

Figura 64. Tabla de contingencia comparando el número de parejas diferentes en el último año y la PCR.

Al realizar un análisis de chi-cuadrado, entre el número de parejas diferentes y la PCR, se obtuvo un valor X^2 de Pearson de 27,688, estadísticamente significativo (valor de $p < 0,0001$). Por tanto, podemos afirmar con un 95% de confianza la dependencia de las variables.

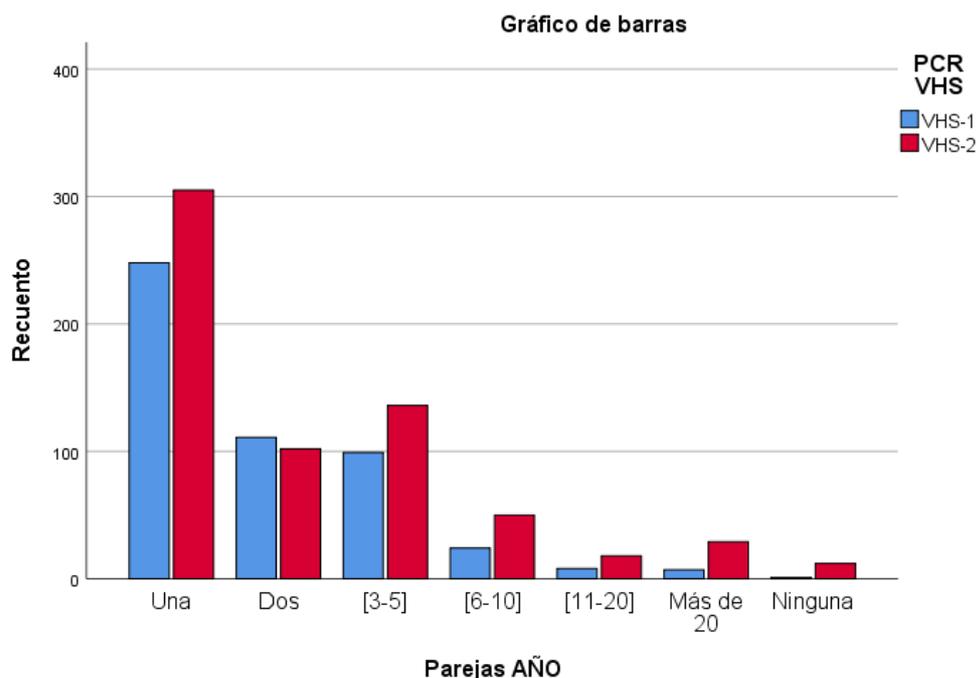


Figura 65. Frecuencia de PCR y número de parejas diferentes en el último año.

4.2.1.14 PCR – MÉTODO ANTICONCEPTIVO USADO (Figs. 66 y 67)

533 pacientes (46,3%) con PCR positiva usaban como método anticonceptivo el preservativo, de los cuales 207 (38,8%) fueron VHS-1 positivos y 326 (61,2%) fueron VHS-2 positivos.

262 pacientes (22,8%) con PCR positiva usaban métodos hormonales anticonceptivos y/o DIU, de los cuales 143 (54,6%) fueron VHS-1 positivos y 119 (45,4%) fueron VHS-2 positivos.

243 pacientes (21,1%) con PCR positiva negaban usar métodos anticonceptivos, de los cuales 91 (37,4%) fueron VHS-1 positivos y 152 (62,6%) fueron VHS-2 positivos. 89 pacientes (7,7%) con PCR positiva usaban como método anticonceptivo el coito interrumpido, de los cuales 48 (53,9%) fueron VHS-1 positivos y 41 (46,1%) fueron VHS-2 positivos.

19 pacientes (1,7%) con PCR positiva tenían realizado una ligadura trompas/vasectomía, de los cuales 5 (26,3%) fueron VHS-1 positivos y 14 (73,7%) fueron VHS-2 positivos.

4 pacientes (0,3%) con PCR positiva usaban otros métodos anticonceptivos, y los cuatro fueron VHS-1 positivos.

			PCR VHS		Total
			VHS-2	VHS-1	
Método Anticonceptivo	Preservativo	Recuento	326	207	533
		% dentro de Método Anticonceptivo	61,2%	38,8%	100,0%
		% dentro de PCR VHS	50,0%	41,6%	46,3%
	Hormonales y DIU	Recuento	119	143	262
		% dentro de Método Anticonceptivo	45,4%	54,6%	100,0%
		% dentro de PCR VHS	18,3%	28,7%	22,8%
	Ninguno	Recuento	152	91	243
		% dentro de Método Anticonceptivo	62,6%	37,4%	100,0%
		% dentro de PCR VHS	23,3%	18,3%	21,1%
	Otros	Recuento	55	57	112
		% dentro de Método Anticonceptivo	49,1%	50,9%	100,0%
		% dentro de PCR VHS	8,4%	11,4%	9,7%
Total	Recuento	652	498	1150	
	% dentro de Método Anticonceptivo	56,7%	43,3%	100,0%	
	% dentro de PCR VHS	100,0%	100,0%	100,0%	

Figura 66. Tabla de contingencia comparando el método anticonceptivo y la PCR.

Al realizar un análisis de chi-cuadrado, entre el método anticonceptivo y la PCR, se obtuvo un valor X^2 de Pearson de 23,922, estadísticamente significativo (valor de $p < 0,0001$). Por tanto, podemos afirmar con un 95% de confianza la dependencia de las variables.

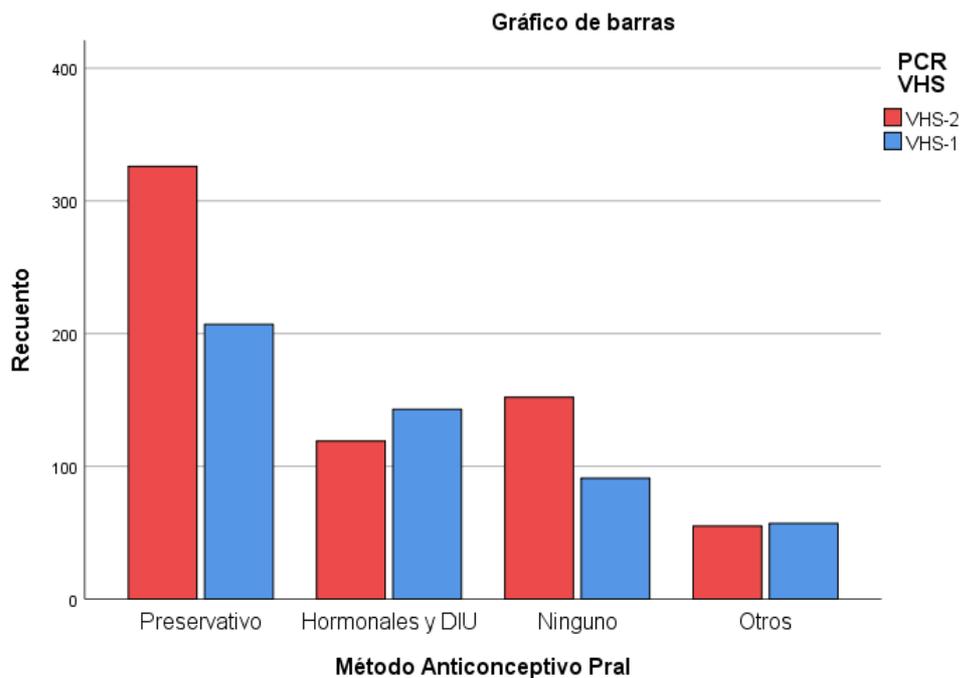


Figura 67. Frecuencia de PCR y método anticonceptivo utilizado.

4.2.1.15 PCR – SOSPECHOSO PRINCIPAL (Fig. 68)

851 pacientes (74%) con PCR positiva consideraban a su pareja habitual o expareja como sospechoso principal del contagio, de los cuales 413 (48,5%) fueron VHS-1 positivos y 438 (51,5%) fueron VHS-2 positivos.

290 pacientes (25,2%) con PCR positiva consideraban como sospechoso principal del contagio a alguna pareja esporádica, de los cuales 83 (28,6%) fueron VHS-1 positivos y 207 (71,4%) fueron VHS-2 positivos.

9 pacientes (0,8%) con PCR positiva consideraban como sospechoso principal del contagio a alguna profesional del sexo, de los cuales 2 (22,2%) fueron VHS-1 positivos y 7 (77,8%) fueron VHS-2 positivos.

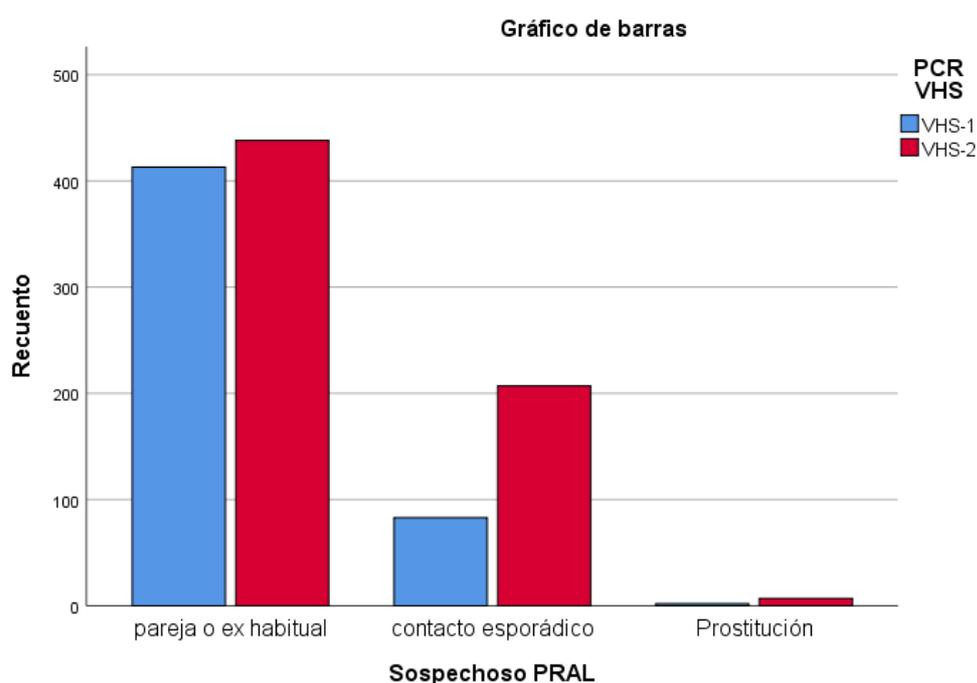


Figura 68. Frecuencia de PCR y sospechoso principal del contagio.

4.2.1.16 PCR – SÍNTOMAS EN LA PAREJA (Figs. 69 y 70)

279 pacientes (24,3%) con PCR positiva su pareja tenía síntomas en área genital, de los cuales 137 (49,1%) fueron VHS-1 positivos y 142 (50,9%) fueron VHS-2 positivos.

867 pacientes (75,4%) con PCR positiva afirmaban que su pareja no tenía síntomas, de los cuales 361 (41,6%) fueron VHS-1 positivos y 506 (58,4%) fueron VHS-2 positivos.

4 pacientes (0,3%) con PCR positiva para VHS-2 habían tenido parejas sexuales que eran profesionales del sexo o VIH positivos.

			PCR VHS		Total
			VHS-2	VHS-1	
Síntoma pareja	SI	Recuento	142	137	279
		% dentro de Síntoma pareja	50,9%	49,1%	100,0%
		% dentro de PCR VHS	21,8%	27,5%	24,3%
	NO	Recuento	506	361	867
		% dentro de Síntoma pareja	58,4%	41,6%	100,0%
		% dentro de PCR VHS	77,6%	72,5%	75,4%
	VIH Prostitución	Recuento	4	0	4
		% dentro de Síntoma pareja	100,0%	0,0%	100,0%
		% dentro de PCR VHS	0,6%	0,0%	0,3%
Total	Recuento	652	498	1150	
	% dentro de Síntoma pareja	56,7%	43,3%	100,0%	
	% dentro de PCR VHS	100,0%	100,0%	100,0%	

Figura 69. Tabla de contingencia comparando los síntomas de la pareja y la PCR.

Al realizar un análisis de chi-cuadrado, entre los síntomas de la pareja y la PCR, se obtuvo un valor X^2 de Pearson de 7,858, estadísticamente significativo (valor de $p=0,02$). Por tanto, podemos afirmar con un 95% de confianza la dependencia de las variables.

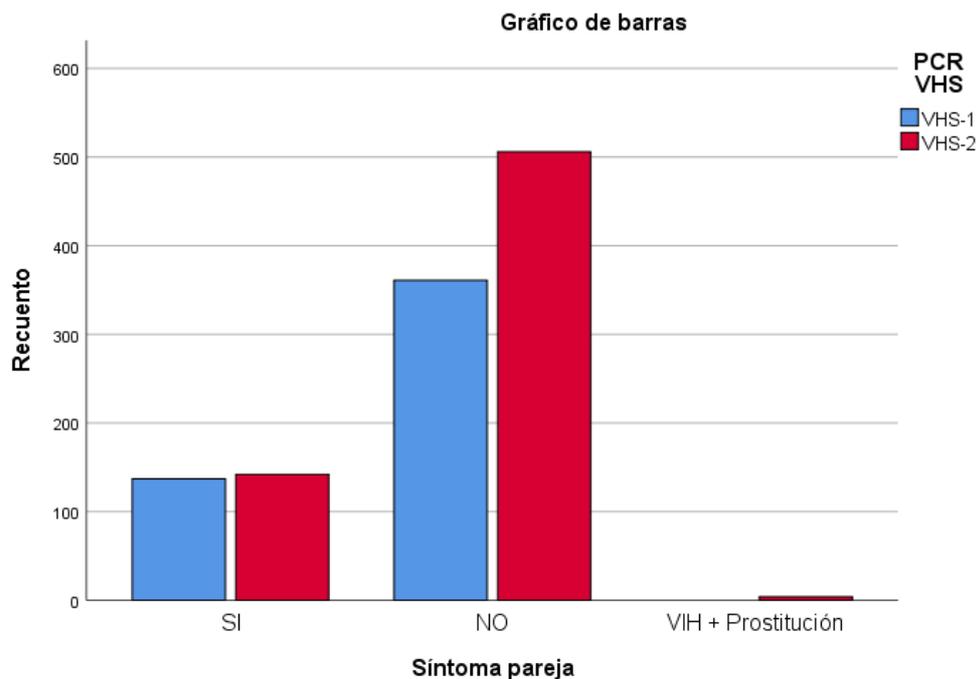


Figura 70. Frecuencia de PCR y presencia de sintomatología en la pareja.

4.2.1.17 PCR – PERTENENCIA GRUPO DE RIESGO (Figs. 71 y 72)

230 pacientes (20%) con PCR positiva pertenecían a un grupo de riesgo, de los cuales 70 (30,4%) fueron VHS-1 positivos y 160 (69,6%) fueron VHS-2 positivos.

920 pacientes (80%) con PCR positiva no pertenecían a un grupo de riesgo, de los cuales 428 (46,5%) fueron VHS-1 positivos y 492 (53,5%) fueron VHS-2 positivos.

			PCR VHS		Total
			VHS-1	VHS-2	
Grupo Riesgo	SI	Recuento	70	160	230
		% dentro de Grupo Riesgo	30,4%	69,6%	100,0%
	NO	Recuento	428	492	920
		% dentro de Grupo Riesgo	46,5%	53,5%	100,0%
Total		Recuento	498	652	1150
		% dentro de Grupo Riesgo	43,3%	56,7%	100,0%

Figura 71. Tabla de contingencia comparando el pertenecer a un grupo de riesgo y la PCR.

Al realizar un análisis de chi-cuadrado, entre el pertenecer a un grupo de riesgo y la PCR, se obtuvo un valor X^2 de Pearson de 19,39, estadísticamente significativo (valor de $p < 0,0001$); Prueba exacta de Fisher $p = 0,0001$. Por tanto, podemos afirmar con un 95% de confianza la dependencia de las variables.

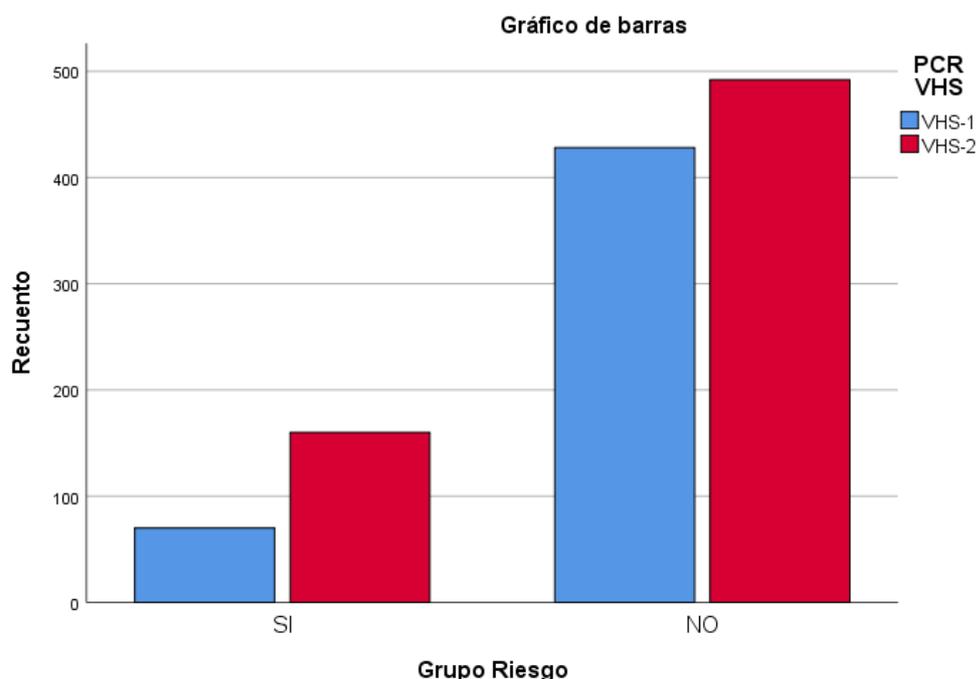


Figura 72. Frecuencia de PCR y pertenencia del paciente a un grupo de riesgo.

4.2.1.18 PCR – ITS PREVIA (Figs. 73 y 74)

313 pacientes (27,2%) con PCR positiva refería haber padecido una ITS previa, de los cuales 92 (29,4%) fueron VHS-1 positivos y 221 (70,6%) fueron VHS-2 positivos.

837 pacientes (72,8%) con PCR positiva nunca habían padecido una ITS previamente, de los cuales 406 (48,5%) fueron VHS-1 positivos y 431 (51,5%) fueron VHS-2 positivos.

			PCR VHS		Total
			VHS-1	VHS-2	
ITS previa	SI	Recuento	92	221	313
		% dentro de ITS previa	29,4%	70,6%	100,0%
	NO	Recuento	406	431	837
		% dentro de ITS previa	48,5%	51,5%	100,0%
Total	Recuento		498	652	1150
	% dentro de ITS previa		43,3%	56,7%	100,0%

Figura 73. Tabla de contingencia comparando el hecho de haber padecido una ITS previamente y la PCR.

Al realizar un análisis de chi-cuadrado, entre el haber padecido una ITS previa y la PCR, se obtuvo un valor X^2 de Pearson de 33,89, estadísticamente significativo (valor de $p < 0,0001$); Prueba exacta de Fisher $p = 0,0001$. Por tanto, podemos afirmar con un 95% de confianza la dependencia de las variables.

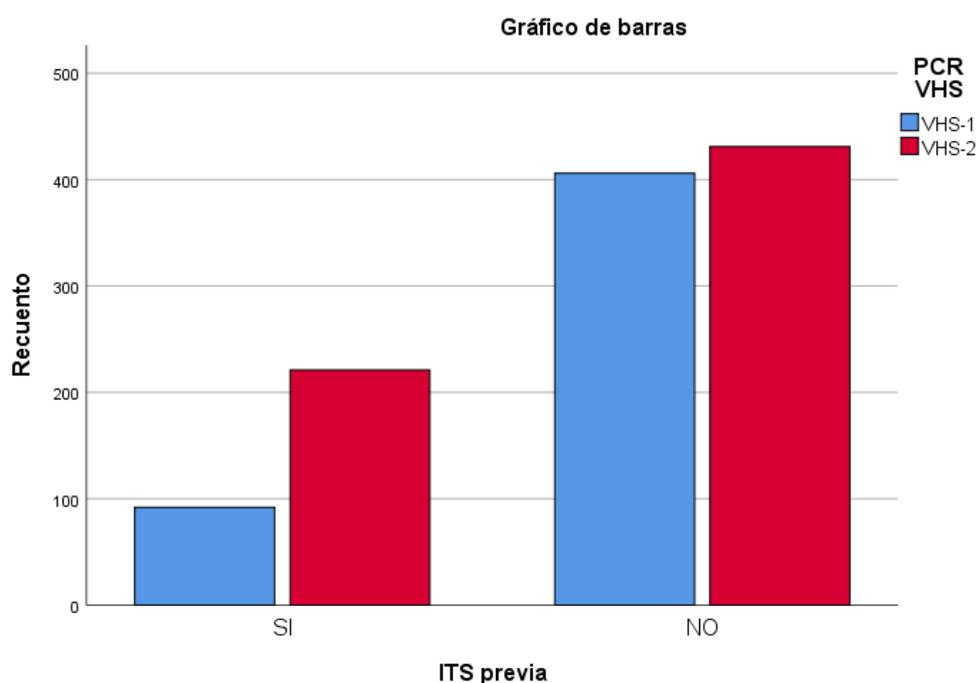


Figura 74. Frecuencia de PCR y padecimiento de una ITS previa.

4.2.1.19 PCR – LOCALIZACIÓN DE LA MUESTRA DEL EXUDADO (Figs. 75 y 76)

812 muestras de pacientes (70,6%) se obtuvieron de úlcera genital. De las cuales 490 muestras (60,3%) fueron positivas para VHS-2, y 322 (39,7%) para VHS-1.

234 muestras de pacientes (20,3%) se obtuvieron de exudado cervical. De las cuales 134 muestras (57,3%) fueron positivas para VHS-1, y 100 (42,7%) para VHS-2.

99 muestras de pacientes (8,6%) se obtuvieron de exudado uretral. De las cuales 60 muestras (60,6%) fueron positivas para VHS-2, y 39 (39,4%) para VHS-1.

5 muestras de pacientes (0,4%) se obtuvieron de exudado rectal. De las cuales 3 muestras (60%) fueron positivas para VHS-1, y 2 (40%) para VHS-2.

Globalmente y considerando las 1150 muestras analizadas con resultados positivos, 498 (43,3%) fueron positivas para VHS-1, y 652 (56,7%) fueron positivas para VHS-2.

El VHS-2 es más frecuentemente aislado en muestras tomadas de úlcera genital y en exudado uretral, mientras que el VHS-1 es más frecuentemente aislados en muestras de exudado rectal y exudado cervical.

			PCR VHS		Total
			VHS-1	VHS-2	
Localización	Úlcera genital	Recuento	322	490	812
		% dentro de Localización	39,7%	60,3%	100,0%
	Exudado uretral	Recuento	39	60	99
		% dentro de Localización	39,4%	60,6%	100,0%
	Exudado cervical	Recuento	134	100	234
		% dentro de Localización	57,3%	42,7%	100,0%
	Exudado rectal	Recuento	3	2	5
		% dentro de Localización	60,0%	40,0%	100,0%
Total	Recuento	498	652	1150	
	% dentro de Localización	43,3%	56,7%	100,0%	

Figura 75. Tabla de contingencia comparando la localización de la muestra tomada y la PCR.

Al realizar un análisis de chi-cuadrado, entre la localización de la muestra tomada y la PCR, se obtuvo un valor X^2 de Pearson de 24,16, estadísticamente significativo (valor de $p < 0,0001$). Por tanto, podemos afirmar con un 95% de confianza la dependencia de las variables.

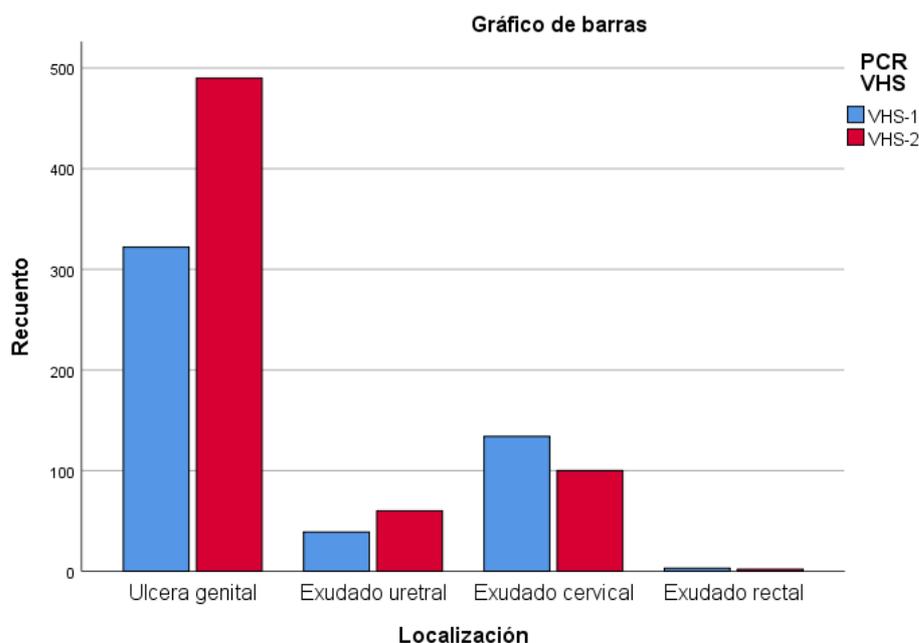


Figura 76. Frecuencia de PCR y localización de la toma de muestra de exudado.

4.2.1.20 PCR – DIAGNÓSTICO PRIMOINFECCIÓN/RECIDIVA (Figs. 77 y 78)

De los 315 pacientes (27,4%) diagnosticados de herpes genital recidivante, 76 (24,1%) eran VHS-1 positivos y 239 (75,9%) fueron VHS-2 positivos.

De los 835 pacientes (72,6%) diagnosticados de primoinfección de herpes genital, 422 (50,5%) eran VHS-1 positivos y 413 (49,5%) fueron VHS-2 positivos.

			PCR VHS		Total
			VHS-1	VHS-2	
Diagnostico	herpes genital recurrente	Recuento	76	239	315
		% dentro de Diagnostico	24,1%	75,9%	100,0%
	herpes genital primoinfección	Recuento	422	413	835
		% dentro de Diagnostico	50,5%	49,5%	100,0%
Total		Recuento	498	652	1150
		% dentro de Diagnostico	43,3%	56,7%	100,0%

Figura 77. Tabla de contingencia comparando el diagnóstico de primoinfección o recidiva y la PCR.

Al realizar un análisis de chi-cuadrado, entre el pertenecer a un grupo de riesgo y la PCR, se obtuvo un valor X^2 de Pearson de 64,98, estadísticamente significativo (valor de $p < 0,0001$);

Prueba exacta de Fisher $p=0,0001$. Por tanto, podemos afirmar con un 95% de confianza la dependencia de las variables.

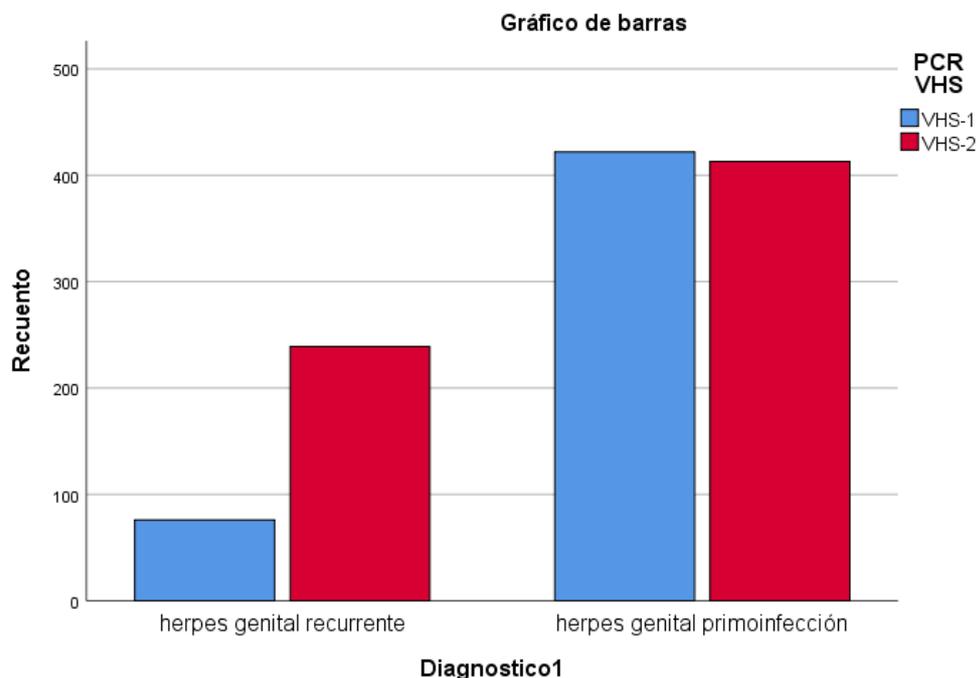


Figura 78. Frecuencia de PCR y diagnóstico del episodio.

4.2.1.21 PCR – OTROS DIAGNÓSTICOS CONCOMITANTES (Figs. 79 y 80)

En cuanto a diagnósticos secundarios presentes en el momento del diagnóstico del herpes, el grupo de patologías formado por tricomoniasis, chlamydia, gonococia, vulvovaginitis por cándida, vaginosis bacteriana y balanitis candidósica fue el más frecuente observándose en 194 pacientes (16,9%), de los cuales 97 fueron diagnosticados de VHS-1 y 97 de VHS-2.

El segundo grupo más frecuente fue el de condilomas acuminados, infección VPH y moluscos contagiosos presente en 60 pacientes (5,2%), de los cuales 24 (40%) fueron diagnosticados de VHS-1 y 36 (60%) de VHS-2.

La sífilis primaria y sífilis secundaria se diagnosticaron en 19 pacientes (1,7%), de los cuales solo uno (5,3%) fue diagnosticado de VHS-1, y 18 (94,7%) de VHS-2.

Otros diagnósticos (venerofobia, liquen, escabiosis, eccema, ASCUS, displasia leve) se presentaron en 23 pacientes (2%), de los cuales 9 (39,1%) fueron VHS-1 y 14 (60,9%) VHS-2.

Por ultimo, la ITS asociada con menor frecuencia al herpes genital fue la infección por VIH y patología asociada a SIDA presente en 9 casos (0,8%), de los cuales 2 (22,2%) fueron VHS-1 y 7 (77,8%) fueron VHS-2.

845 pacientes (73,5%) con PCR positiva no presentaron otro diagnostico concomitante, de los cuales 365 (43,2%) fueron VHS-1 y 480 (56,8%) fueron VHS-2.

			PCR VHS		Total
			VHS-2	VHS-1	
Otros diagnósticos concomitantes	tricomoniasis, Chlamydia, gonococia, vulvovaginitis por cándida, vaginosis bacteriana, balanitis candidiasica	Recuento	97	97	194
		% dentro de Diagnostico	50,0%	50,0%	100,0%
		% dentro de PCR VHS	14,9%	19,5%	16,9%
	infección VIH y patología asociada a SIDA	Recuento	7	2	9
		% dentro de Diagnostico	77,8%	22,2%	100,0%
		% dentro de PCR VHS	1,1%	0,4%	0,8%
	sífilis primaria y chancro y sífilis secundaria	Recuento	18	1	19
		% dentro de Diagnostico	94,7%	5,3%	100,0%
		% dentro de PCR VHS	2,8%	0,2%	1,7%
	condilomas acuminados, infección VPH y moluscos contagiosos	Recuento	36	24	60
	% dentro de Diagnostico	60,0%	40,0%	100,0%	
	% dentro de PCR VHS	5,5%	4,8%	5,2%	
otras, venerofobia, liquen, escabiosis, eccema, ASCUS, displasia leve	Recuento	14	9	23	
	% dentro de Diagnostico	60,9%	39,1%	100,0%	
	% dentro de PCR VHS	2,1%	1,8%	2,0%	
no consta otro diagnostico	Recuento	480	365	845	
	% dentro de Diagnostico	56,8%	43,2%	100,0%	
	% dentro de PCR VHS	73,6%	73,3%	73,5%	
Total	Recuento	652	498	1150	
	% dentro de Diagnostico	56,7%	43,3%	100,0%	
	% dentro de PCR VHS	100,0%	100,0%	100,0%	

Figura 79. Tabla de contingencia comparando otros diagnósticos y la PCR.

Al realizar un análisis de chi-cuadrado, entre otros diagnósticos concomitantes y la PCR, se obtuvo un valor X^2 de Pearson de 16,805, estadísticamente significativo (valor de $p=0,005$). Por tanto, podemos afirmar con un 95% de confianza la dependencia de las variables.

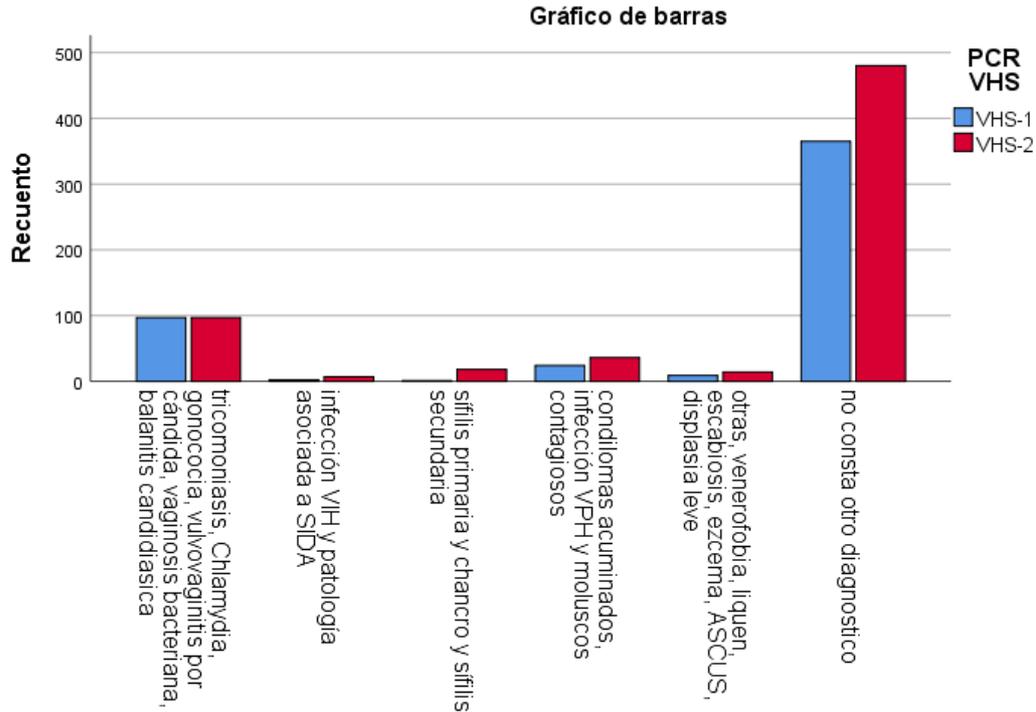


Figura 80. Frecuencia de PCR y otros diagnósticos.

4.2.1.22 PCR – TRATAMIENTO (Figs. 81 y 82)

695 pacientes (60,4%) con PCR positiva recibieron tratamiento con aciclovir 200 mg, de los cuales 295 (42,4%) fueron VHS-1 positivos y 400 (57,6%) fueron VHS-2 positivos.

345 pacientes (30%) con PCR positiva recibieron tratamiento con famciclovir 125-250 mg, de los cuales 162 (47%) fueron VHS-1 positivos y 183 (53%) fueron VHS-2 positivos.

28 pacientes (2,4%) con PCR positiva recibieron tratamiento con valaciclovir 500 mg, de los cuales 13 (46,4%) fueron VHS-1 positivos y 15 (53,6%) fueron VHS-2 positivos.

82 pacientes (7,1%) con PCR positiva no recibieron tratamiento del episodio de herpes genital, de los cuales 28 (34,1%) fueron VHS-1 positivos y 54 (65,9%) fueron VHS-2 positivos.

			PCR VHS		Total
			VHS-1	VHS-2	
Tratamiento	Aciclovir 200mg	Recuento	295	400	695
		% dentro de Tratamiento	42,4%	57,6%	100,0%
	famciclovir 125mg - 250mg	Recuento	162	183	345
		% dentro de Tratamiento	47,0%	53,0%	100,0%
	valaciclovir 500mg	Recuento	13	15	28
		% dentro de Tratamiento	46,4%	53,6%	100,0%
	Sin tratamiento	Recuento	28	54	82
		% dentro de Tratamiento	34,1%	65,9%	100,0%
Total	Recuento	498	652	1150	
	% dentro de Tratamiento	43,3%	56,7%	100,0%	

Figura 81. Tabla de contingencia comparando el tratamiento y la PCR.

Al realizar un análisis de chi-cuadrado, entre el tratamiento prescrito en la consulta y la PCR, se obtuvo un valor X^2 de Pearson de 4,99, estadísticamente no significativo (valor de $p=0,172$). Por tanto, podemos afirmar con un 95% de confianza la independencia de las variables analizadas.

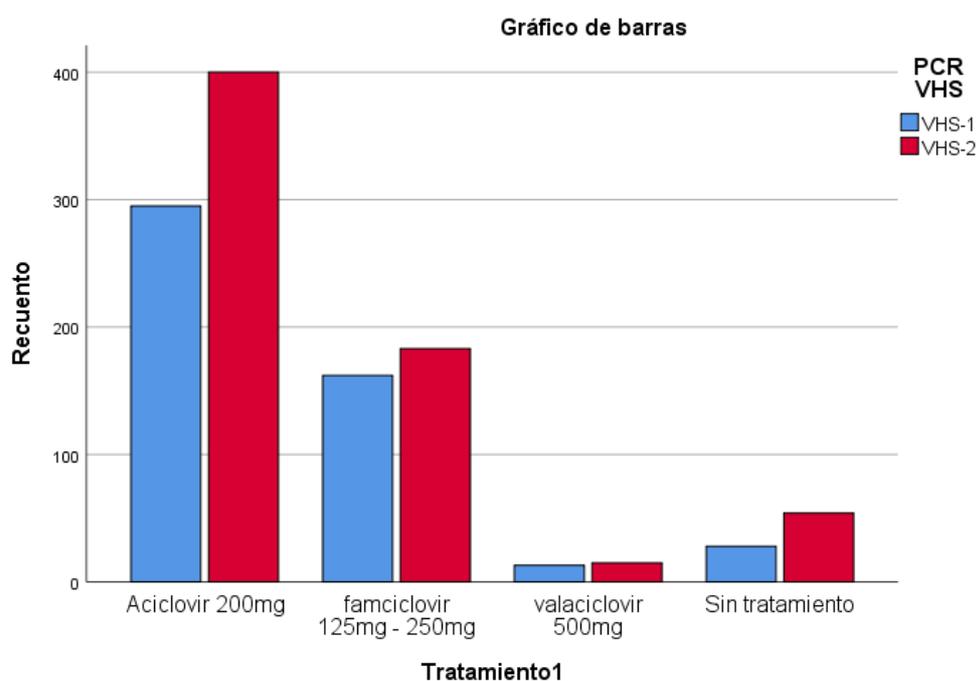


Figura 82. Frecuencia de PCR y tratamiento prescrito.

4.2.2 REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA

4.2.2.1 FACTORES ASOCIADOS CON LA SEROPREVALENCIA DE VHS-1 (Fig. 83)

Según los resultados obtenidos, las mujeres tuvieron más probabilidades de ser VHS-1 positivo que los hombres (OR para mujer de 1,697; IC 95% 1,26-2,26).

La edad se consideró un factor protector frente al VHS-1 a medida que esta aumenta, de forma que los jóvenes tienen mayor probabilidad de contraer un herpes genital por VHS-1 (OR para la edad cuantitativa continua de 0,94; IC 95% 0,925-0,955).

Respecto a la nacionalidad, ser español es un factor de riesgo con respecto al resto de nacionalidades (OR para la nacionalidad española de 1,665; IC 95% 1,132-2,450).

Presentar un episodio de herpes genital recurrente es un factor de riesgo de VHS-1 (OR para el episodio recurrente de 2,71; IC 95% 1,985-3,7).

No se encontraron interacciones estadísticamente significativas entre el número de parejas diferentes durante un año y la orientación sexual ($p > 0,05$).

		Variables en la ecuación					95% C.I. para EXP(B)		
		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Inferior	Superior
Paso 1 ^a	Sexo	,529	,148	12,725	1	,000	1,697	1,269	2,269
	Edad	-,062	,008	56,235	1	,000	,940	,925	,955
	Nacionalidad	,510	,197	6,696	1	,010	1,665	1,132	2,450
	Diagnostico	,997	,159	39,393	1	,000	2,710	1,985	3,700
	Parejas Año	-,078	,057	1,913	1	,167	,925	,827	1,033
	Orientación sexual	,478	,255	3,505	1	,061	1,613	,978	2,661
	Constante	-1,089	,543	4,018	1	,045	,337		

Figura 83. Tabla asociaciones entre variables y seropositividad para VHS-1.

4.2.2.2 FACTORES ASOCIADOS CON LA SEROPREVALENCIA DE VHS-2 (Fig. 84)

Las mujeres también tuvieron más probabilidades de ser seropositivas para VHS-2 que los hombres (OR 0,589; IC 95% 0,44-0,788).

La edad se consideró un factor de riesgo a medida que ésta aumenta, ya que, a diferencia del VHS-1, los pacientes de mayor edad tienen mayor probabilidad de contraer un herpes genital por VHS-2 (OR para la edad cuantitativa continua de 1,064; IC 95% 1,047-1,081).

Respecto a la nacionalidad, el hecho de no ser español es un factor de riesgo (OR para la nacionalidad española de 0,601; IC 95% 0,408-0,884) para la infección por VHS-2.

Presentar un episodio de herpes genital recurrente es un factor de protección de VHS-2 (OR para el episodio recurrente de 0,369; IC 95% 0,27-0,504).

Al igual que en el análisis anterior, no se encontraron interacciones estadísticamente significativas entre el número de parejas diferentes en un año y la orientación sexual ($p>0,05$).

		Variables en la ecuación							
		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
								Inferior	Superior
Paso 1 ^a	Sexo	-,529	,148	12,725	1	,000	,589	,441	,788
	Edad	,062	,008	56,235	1	,000	1,064	1,047	1,081
	Nacionalidad	-,510	,197	6,696	1	,010	,601	,408	,884
	Diagnostico	-,997	,159	39,393	1	,000	,369	,270	,504
	Parejas Año	,078	,057	1,913	1	,167	1,082	,968	1,209
	Orientación sexual	-,478	,255	3,505	1	,061	,620	,376	1,023
	Constante	1,089	,543	4,018	1	,045	2,972		

Figura 84. Tabla asociaciones entre variables y seropositividad para VHS-2.

Se realizaron pruebas de validación (*cross validation*) con el 75% de la muestra estudiada aleatoria para comprobar como replicaba el modelo, obteniendo en los tres simulacros realizados conclusiones análogas a las obtenidas estudiando la muestra completa.

4.3 SERIES TEMPORALES

4.3.1. INTERPRETACIÓN RESULTADOS DE SERIES TEMPORALES

El análisis de series temporales es un conjunto de técnicas estadísticas que pretenden, además de estudiar y modelizar el comportamiento de una variable que evoluciona a lo largo del tiempo, realizar previsiones de los valores que se alcanzarán en el futuro. Con el análisis de series temporales se pretende extraer las regularidades que se observan en el comportamiento pasado de la variable; es decir, obtener el mecanismo que la genera, para tener un mejor conocimiento de la misma en el tiempo. Además, bajo el supuesto de que las condiciones estructurales que conforman la serie objeto de estudio permanecen constantes, también se trata de predecir el comportamiento futuro.

Describiremos los siguientes conceptos relativos a la interpretación del análisis de series temporales:

El estadístico q de Ljung-Box sirve para comprobar si una serie de observaciones en un período de tiempo específico son aleatorias e independientes. Si las observaciones no son independientes, una observación puede estar correlacionada con otra observación k unidades de tiempo después, una relación que se denomina autocorrelación. El estadístico Q de Ljung-Box (LBQ) prueba la hipótesis nula de que las autocorrelaciones de hasta un desfase k son iguales a cero (es decir, los valores de los datos son aleatorios e independientes hasta un cierto número de desfases). Si el LBQ es mayor que un valor crítico especificado, las autocorrelaciones para uno o más desfases podrían ser significativamente diferentes de cero, lo que indicaría que los valores no son aleatorios ni independientes en el tiempo. El LBQ también se utiliza para evaluar que los residuos sean independientes.

Esta sección proporciona definiciones de las medidas de bondad de ajuste utilizadas en el modelado de series temporales:

1- R cuadrado estacionaria. Una medida que compara la parte estacionaria del modelo con un modelo de promedio simple. Esta medida es preferible al R-cuadrado ordinario cuando existe tendencia o patrón estacional. El valor de R cuadrado estacionario puede ser negativo con un rango de infinidad negativa hasta 1. Los valores negativos significan que el modelo estudiado es peor que el modelo basal. Los valores positivos significan que el modelo estudiado es mejor que el modelo basal.

2- R cuadrado. Una estimación de la proporción de la varianza total en la serie que explica el modelo. Esta medida es más útil cuando la serie es estacionaria. R-cuadrado puede ser negativa con un rango desde menos infinito hasta 1. Los valores negativos significan que el modelo estudiado es peor que el modelo basal. Los valores positivos significan que el modelo estudiado es mejor que el modelo basal.

3- RMSE. Raíz cuadrada de la media de los errores (*Root Mean Square Error*). Es una medida de cuánto se desvía la serie dependiente del nivel pronosticado por el modelo, expresado en las mismas unidades que la serie dependiente.

4- MAPE. Media del error porcentual absoluto (*Mean Average Percentage Error*). Medida de la desviación de la serie dependiente del nivel pronosticado por el modelo. Es

independiente de las unidades utilizadas y se puede emplear para comparar series con distintas unidades.

5- MAE. Media del error absoluto (*Mean Absolute Error*). Mide la desviación de la serie del nivel pronosticado por el modelo. El MAE se informa en las unidades originales de la serie.

6- MaxAPE. Error porcentual absoluto máximo (*Maximum Absolute Percentage Error*). El mayor error previsto, expresado como porcentaje. Esta medida es útil para imaginar el peor escenario de un caso en las previsiones.

7- MaxAE. Error absoluto máximo (*Maximum Absolute Error*). Es el mayor error previsto, expresado en las mismas unidades que la variable dependiente. Al igual que el MaxAPE, es útil para imaginar el peor escenario de los casos en las previsiones. El error absoluto máximo y el error porcentual absoluto máximo pueden darse en distintos puntos de la serie. Por ejemplo, cuando el error absoluto de un valor de la serie grande es ligeramente mayor que el error absoluto de un valor de la serie pequeño, en ese caso el error absoluto máximo se obtendrá en el valor de la serie mayor y el error porcentual absoluto máximo corresponderá al valor de la serie menor.

8- BIC normalizado. Criterio de información Bayesiano normalizado (*Normalized Bayesian Information Criterion*). Es una medida general del ajuste global del modelo que intenta tener en cuenta la complejidad del modelo. Es una medida basada en la media cuadrática de los errores que incluye una penalización para el número de parámetros presentes en el modelo y la longitud de la serie. La penalización elimina la ventaja de los modelos con mayor número de parámetros, haciendo que el estadístico sea fácil de comparar entre distintos modelos para la misma serie.

4.3.2. NÚMERO DE CASOS (Figs. 85 a 90)

Como podemos observar en la serie temporal modelizada por ARIMA de número de casos totales se aprecia una tendencia lineal creciente, donde la variable aumenta de forma constante a un ritmo de entre 1 y 2 casos por trimestre con respecto al año anterior; asociando a su vez un intervalo de confianza con tendencia creciente manteniéndose constante en los 4 trimestres de cada año. El test de Ljung-Box evidencia significación estadística ($p < 0,05$); por tanto, existen residuos dependientes y observaciones no aleatorias en el periodo de tiempo estudiado. Se evidencia además un R cuadrado en la serie de 0,564, es decir una buena estimación de la proporción de la varianza total de la serie explicada por el modelo (Figs. 85, 86 y 87).

El comportamiento de nuestra población en el periodo comprendido desde 2002 hasta 2017, relativa al número de infecciones por herpes genital, muestra una tendencia claramente creciente desde los 41 casos diagnosticados en el año 2002 hasta los 153 al final de periodo de estudio. En ella se pueden observar tres aumentos significativos por encima de la tendencia lineal en los años 2006-2008, 2011-2012 y entre 2014-2016, presentando un ligero descenso del número de casos en los años siguientes. De ellos, el más acentuado fue el periodo de 2006-2008 donde se pasó de 61 a 143 casos (134,4%) y el periodo entre 2014-2016 donde se alcanzó la cifra mas alta de casos de herpes genital en nuestra población con 161 casos anuales (Figs. 88 y 89).

Según esta predicción, se prevé que el número de casos de herpes genital mantendrá una tendencia creciente de su prevalencia; pasando de 164 (41 trimestrales) casos en 2018 a 224 (56 trimestrales) casos hacia 2027, suponiendo un aumento del 36,6% (Fig. 90).

Descripción del modelo

			Tipo de modelo
ID de modelo	CASOS	Modelo_1	ARIMA(1,0,0)(0,0,0)

Figura 85. Descripción del modelo para número de casos.

Ajuste del modelo

Estadístico de ajuste	Media	SE	Mínimo	Máximo	Percentil							
					5	10	25	50	75	90	95	
R cuadrado estacionaria	0,564	.	0,564	0,564	0,564	0,564	0,564	0,564	0,564	0,564	0,564	0,564
R cuadrado	0,564	.	0,564	0,564	0,564	0,564	0,564	0,564	0,564	0,564	0,564	0,564
RMSE	6,942	.	6,942	6,942	6,942	6,942	6,942	6,942	6,942	6,942	6,942	6,942
MAPE	22,367	.	22,367	22,367	22,367	22,367	22,367	22,367	22,367	22,367	22,367	22,367
MaxAPE	99,749	.	99,749	99,749	99,749	99,749	99,749	99,749	99,749	99,749	99,749	99,749
MAE	5,055	.	5,055	5,055	5,055	5,055	5,055	5,055	5,055	5,055	5,055	5,055
MaxAE	22,342	.	22,342	22,342	22,342	22,342	22,342	22,342	22,342	22,342	22,342	22,342
BIC normalizado	4,005	.	4,005	4,005	4,005	4,005	4,005	4,005	4,005	4,005	4,005	4,005

Figura 86. Ajuste del modelo para número de casos.

Estadísticos del modelo								
Modelo	Número de predictores	Estadísticos de ajuste del modelo			Ljung-Box Q(18)			Número de valores atípicos
		R cuadrado estacionaria	R cuadrado	MAE	Estadísticos	DF	Sig.	
CASOS-Modelo_1	1	0,564	0,564	5,055	37,804	18	0,004	0

Figura 87. Estadísticos del modelo para número de casos.

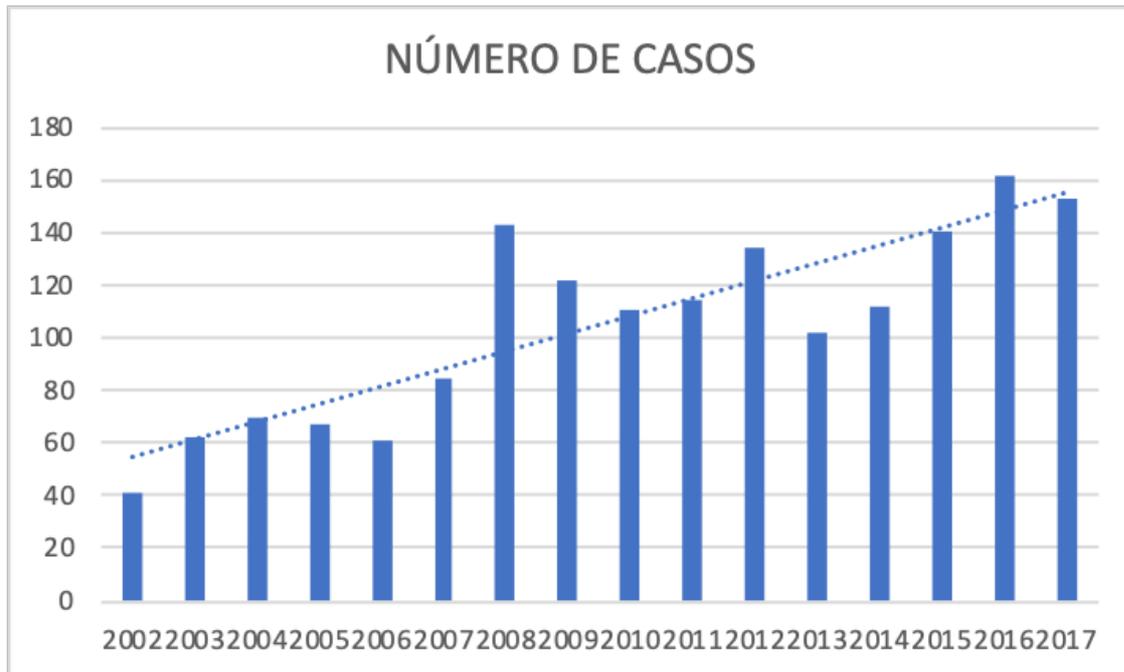


Figura 88. Evolución del número de casos.

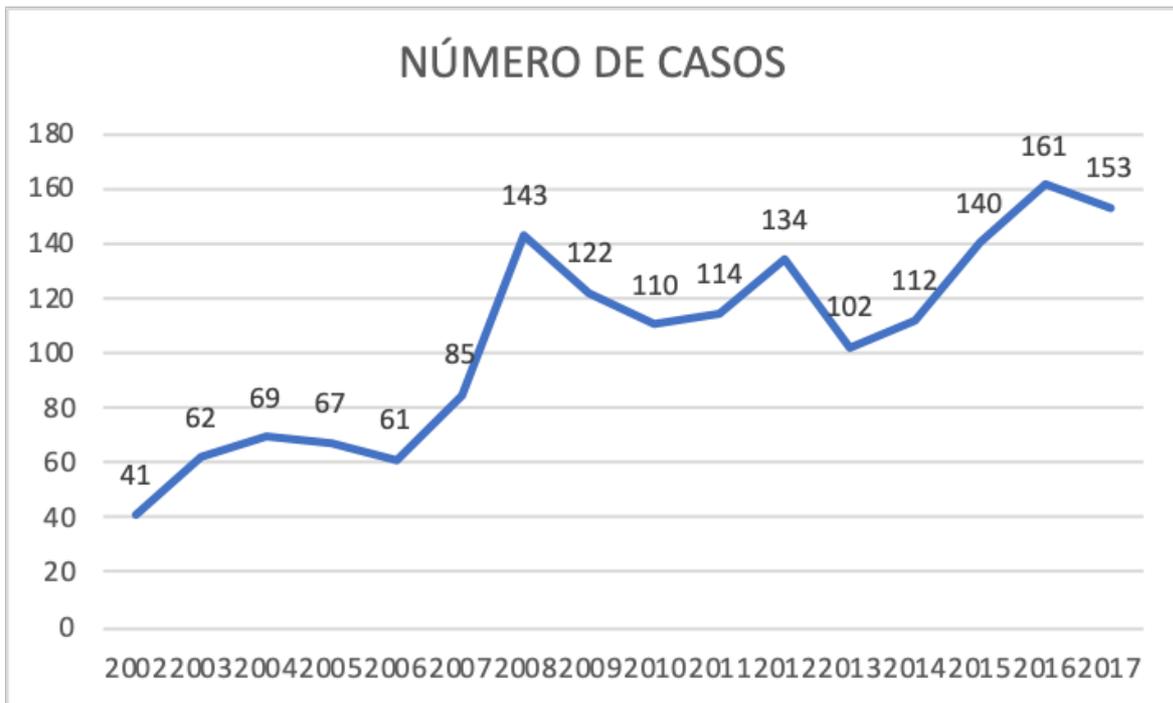


Figura 89. Evolución del número de casos.

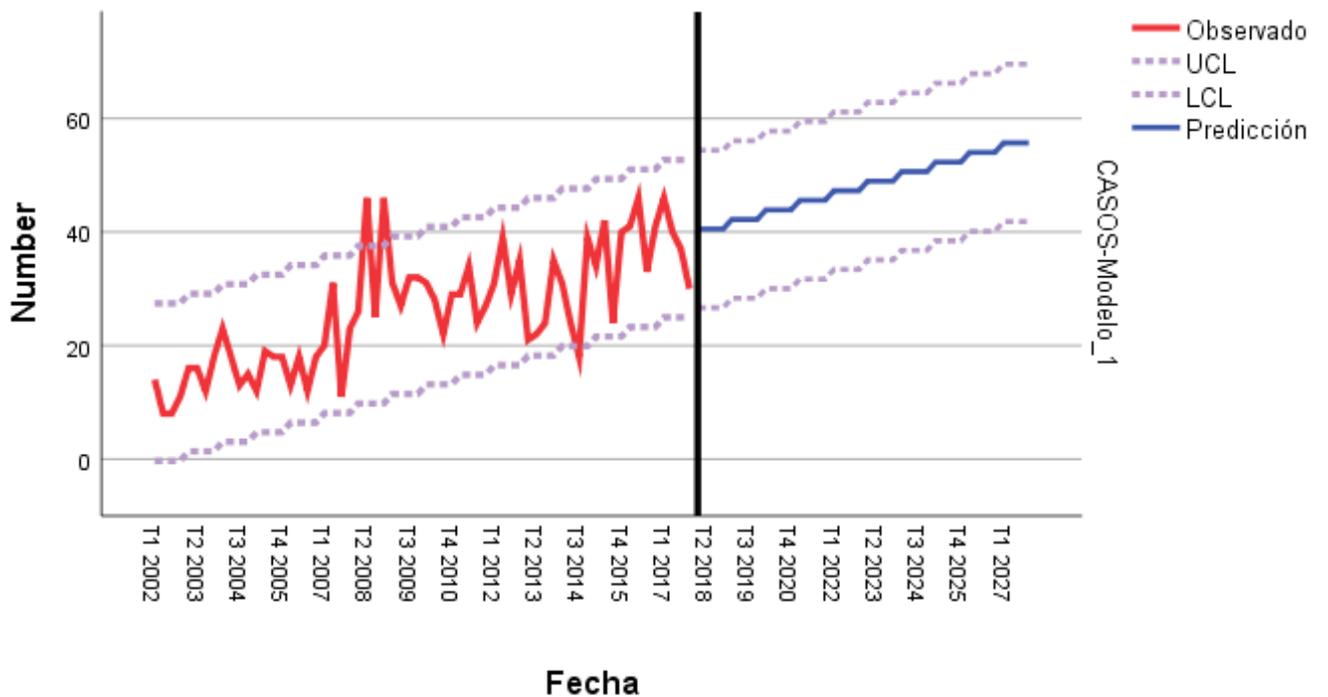


Figura 90. Gráfica de predicción del número de casos.

4.3.3. SEXO (Figs. 91 a 100)

Como podemos observar en la serie temporal según un modelo estacionario simple para el sexo masculino (Fig. 91) se aprecia una tendencia constante con estacionalidad simple, tomando valores entre 11 y 14 casos por trimestre, disminuyendo a lo largo de los tres primeros trimestres para aumentar en el cuarto trimestre del año, manteniendo esta tendencia a lo largo del periodo predicho hasta 2027. Muestra un intervalo de confianza con tendencia creciente y decreciente, ya que puede tomar valores por debajo de 11 o por encima de 14 (Figs. 92 y 93).

En los casos de herpes genital en mujeres, según el modelo aditivo de Winters (Fig. 94) se aprecia una tendencia estacionaria creciente, donde la variable aumenta de forma constante en el segundo y cuarto trimestre de cada año; disminuyendo en el primer y tercer trimestre (Figs. 95 y 96). Su intervalo de confianza muestra una tendencia creciente manteniéndose constante las variaciones trimestrales.

En ambas series de hombres (Fig. 92) y mujeres (Fig. 95), el test de Ljung-Box no evidencia significación estadística ($p > 0,05$). Por tanto, existen residuos independientes y observaciones aleatorias en el periodo de tiempo estudiado. Se evidencia, además, un R cuadrado estacionaria en la serie de 0,72 y 0,69 respectivamente; es decir, una buena estimación de la proporción de la varianza total de la serie explicada por el modelo.

Por tanto, nuestra población muestra un comportamiento en el tiempo similar entre hombres y mujeres; si bien el número de casos de herpes genital en la mujer es en todo el periodo de estudio más elevado que en el hombre. En la mujer desde los 28 casos anuales en 2002 hasta los 99 casos registrados en 2017 se produce un aumento continuo (253%) donde se evidencian aumentos drásticos del número de casos seguidos de un ligero descenso (Figs. 98 y 99). Entre 2006 y 2008 se aumenta desde los 36 hasta los 79 casos anuales para descender hasta los 61 al año siguiente. De nuevo entre 2011 y 2012 hay un aumento desde los 67 hasta los 78 para bajar hasta los 60 casos en 2013. Y por último entre 2014 y 2016 aumentó desde los 62 hasta los 103 casos (66,13%), siendo éste el número máximo de casos en la serie, volviendo a descender en 2017 a 99 casos (Fig. 99). En los varones se observa un claro aumento del número de casos de herpes genital desde los 13 casos anuales en 2002 hasta los 54 casos en 2017 (315,3%) (Fig. 97). Al igual que en las mujeres, los varones presentan tres aumentos mas acentuados entre los años 2006-2008, 2011-2012 y 2013-2016 siendo éstos de proporciones similares a las mujeres con excepción del último donde el crecimiento es menos acentuado (2014-2017 con un incremento del 16%) (Fig. 99).

Según esta predicción, se puede pensar que el número de casos de el herpes genital mantenga una tendencia creciente de su prevalencia en la mujer; pasando de 100 casos en 2018 a 136 casos hacia 2027 (Fig. 100), suponiendo un aumento del 36%, siendo la estimación no estadísticamente significativa.

4.3.3.1 HOMBRES

Descripción del modelo

			Tipo de modelo
ID de modelo	HOMBRE	Modelo_1	Estacional simple

Figura 91. Descripción del modelo para los hombres.

Ajuste del modelo

Estadístico de ajuste	Media	SE	Mínimo	Máximo	Percentil							
					5	10	25	50	75	90	95	
R cuadrado estacionaria	0,698	.	0,698	0,698	0,698	0,698	0,698	0,698	0,698	0,698	0,698	0,698
R cuadrado	0,485	.	0,485	0,485	0,485	0,485	0,485	0,485	0,485	0,485	0,485	0,485
RMSE	3,563	.	3,563	3,563	3,563	3,563	3,563	3,563	3,563	3,563	3,563	3,563
MAPE	29,933	.	29,933	29,933	29,933	29,933	29,933	29,933	29,933	29,933	29,933	29,933
MaxAPE	166,027	.	166,027	166,027	166,027	166,027	166,027	166,027	166,027	166,027	166,027	166,027
MAE	2,769	.	2,769	2,769	2,769	2,769	2,769	2,769	2,769	2,769	2,769	2,769
MaxAE	9,751	.	9,751	9,751	9,751	9,751	9,751	9,751	9,751	9,751	9,751	9,751
BIC normalizado	2,671	.	2,671	2,671	2,671	2,671	2,671	2,671	2,671	2,671	2,671	2,671

Figura 92. Ajuste del modelo para los hombres.

Estadísticos del modelo

Modelo	Número de predictores	Estadísticos de ajuste del modelo			Ljung-Box Q(18)			Número de valores atípicos
		R cuadrado estacionaria	R cuadrado	MAE	Estadísticos	DF	Sig.	
HOMBRE-Modelo_1	0	0,698	0,485	2,769	25,093	16	0,068	0

Figura 93. Estadísticos del modelo para los hombres.

4.3.3.2 MUJERES

Descripción del modelo			
			Tipo de modelo
ID de modelo	MUJER	Modelo_1	Aditivo de Winters

Figura 94. Descripción del modelo para las mujeres.

Estadístico de ajuste	Media	SE	Mínimo	Máximo	Percentil						
					5	10	25	50	75	90	95
					R cuadrado estacionaria	0,721	.	0,721	0,721	0,721	0,721
R cuadrado	0,540	.	0,540	0,540	0,540	0,540	0,540	0,540	0,540	0,540	0,540
RMSE	4,793	.	4,793	4,793	4,793	4,793	4,793	4,793	4,793	4,793	4,793
MAPE	28,307	.	28,307	28,307	28,307	28,307	28,307	28,307	28,307	28,307	28,307
MaxAPE	182,256	.	182,256	182,256	182,256	182,256	182,256	182,256	182,256	182,256	182,256
MAE	3,479	.	3,479	3,479	3,479	3,479	3,479	3,479	3,479	3,479	3,479
MaxAE	13,536	.	13,536	13,536	13,536	13,536	13,536	13,536	13,536	13,536	13,536
BIC normalizado	3,329	.	3,329	3,329	3,329	3,329	3,329	3,329	3,329	3,329	3,329

Figura 95. Ajuste del modelo para las mujeres.

Estadísticos del modelo								
Modelo	Número de predictores	Estadísticos de ajuste del modelo			Ljung-Box Q(18)			Número de valores atípicos
		R cuadrado estacionaria	R cuadrado	MAE	Estadísticos	DF	Sig.	
MUJER-Modelo_1	0	0,721	0,540	3,479	18,084	15	0,258	0

Figura 96. Estadísticos del modelo para las mujeres.

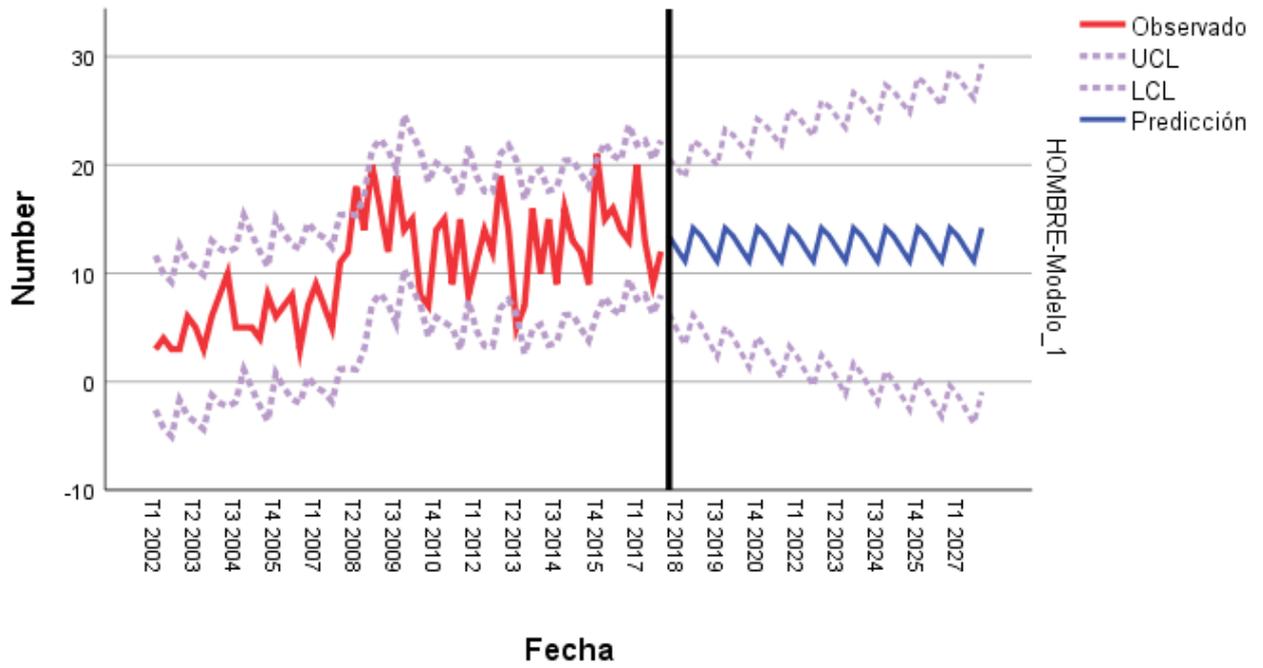


Figura 97. Serie temporal y predicción de frecuencia de hombres diagnosticados de herpes genital.

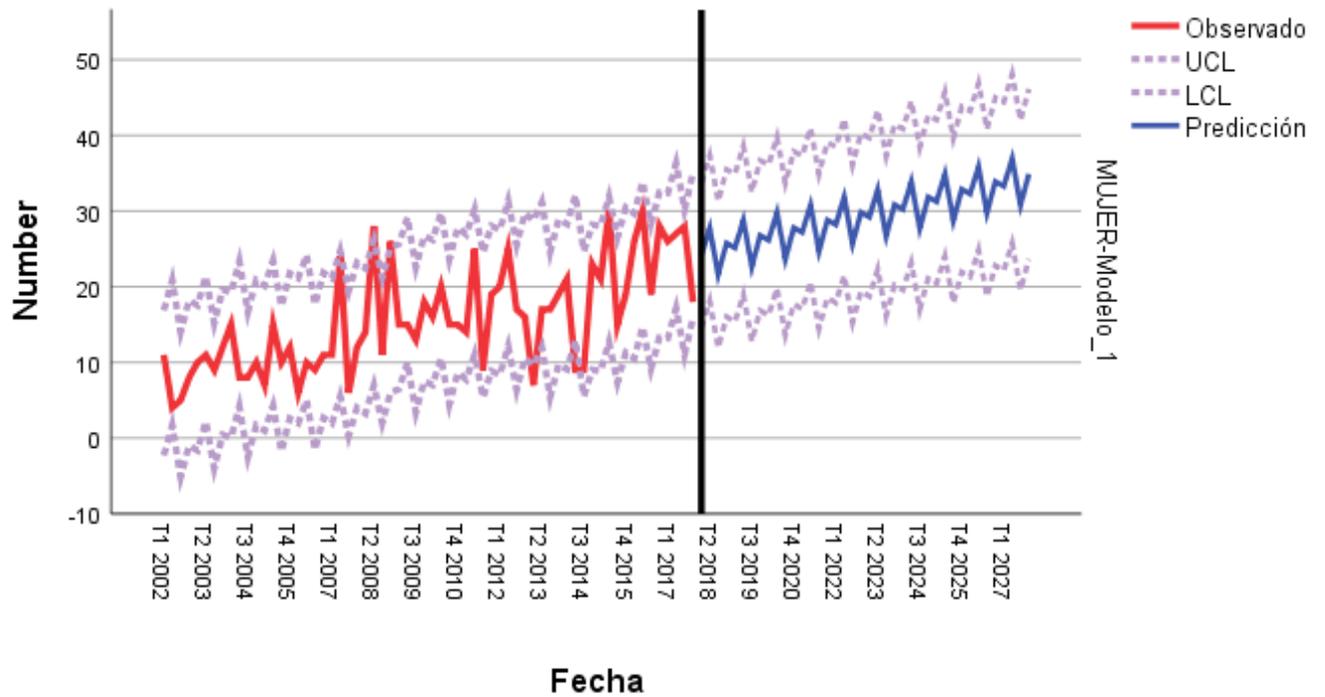


Figura 98. Serie temporal y predicción de frecuencia de mujeres diagnosticadas de herpes genital.

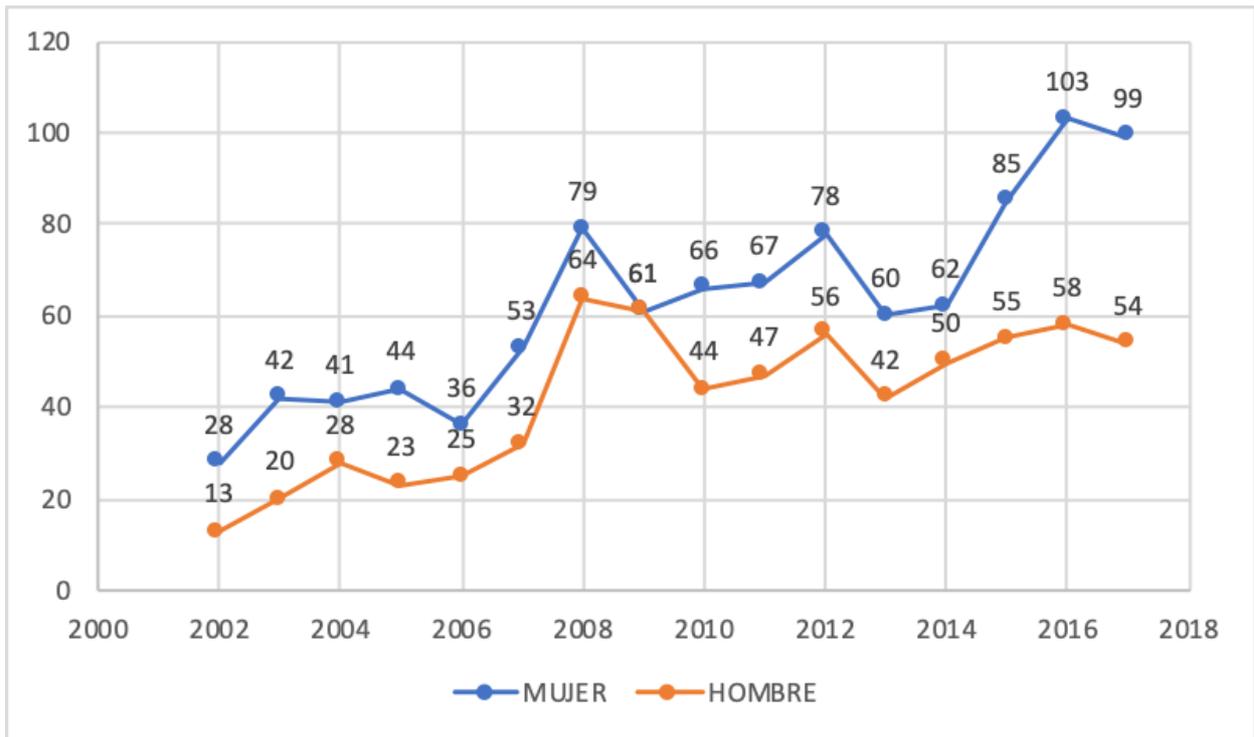


Figura 99. Frecuencias de herpes genital por sexo en la muestra.

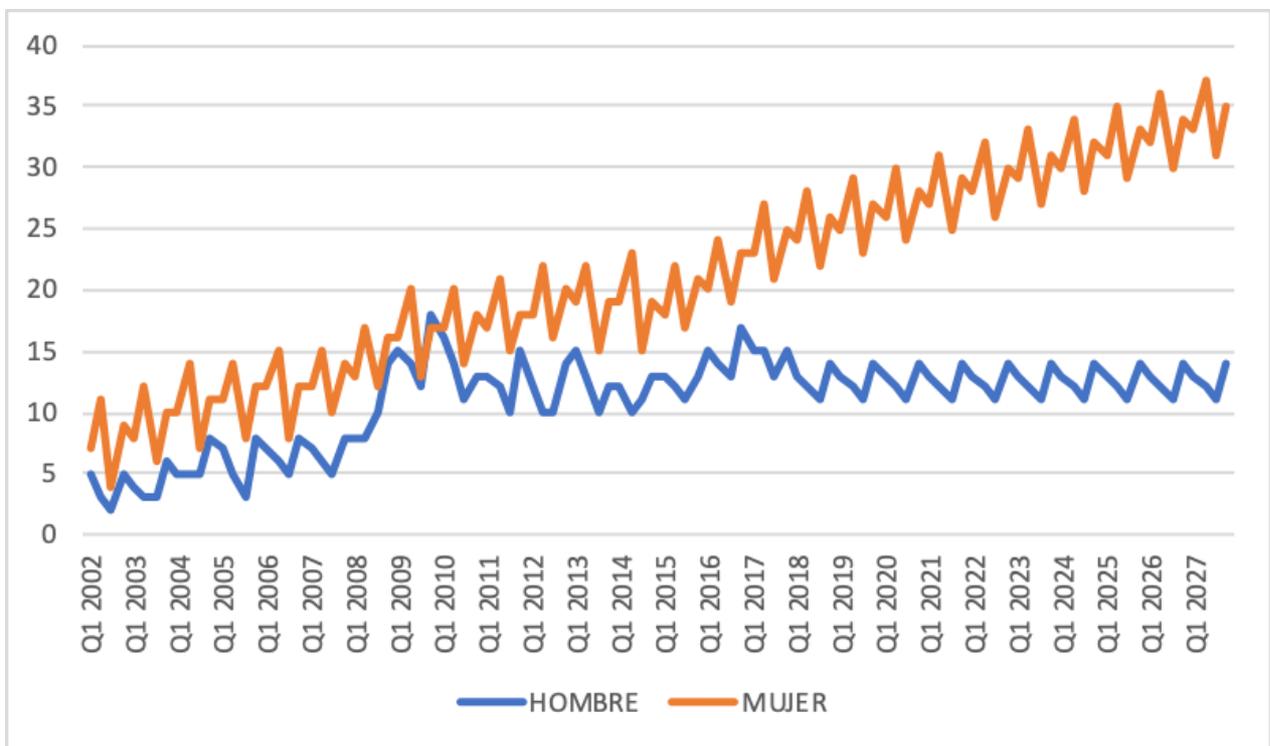


Figura 100. Series temporal y predicción de frecuencias por sexo.

4.3.4. ORIENTACIÓN SEXUAL (Figs. 101 a 110)

Como podemos observar en la serie temporal modelizada por ARIMA de número de casos de herpes genital en heterosexuales (Fig. 101) se aprecia una tendencia lineal creciente, donde la variable aumenta de forma constante a un ritmo de entre 1 y 2 casos con respecto al año anterior manteniéndose constante a lo largo de los cuatro trimestres de un mismo año. El intervalo de confianza presenta una tendencia creciente manteniéndose constante en los 4 trimestres de cada año siguiendo un comportamiento en el tiempo igual a la variable. El test de Ljung-Box evidencia significación estadística ($p < 0,05$); por tanto, existen residuos dependientes y observaciones no aleatorias en el periodo de tiempo estudiado. Se evidencia además un R cuadrado en la serie de 0,564 (Figs. 102 y 103); es decir una buena estimación de la proporción de la varianza total de la serie explicada por el modelo.

En el caso de herpes genitales en pacientes homosexuales, como podemos observar en la serie temporal según un modelo ARIMA (Fig. 104); se aprecia una tendencia discretamente creciente, tomando valores de 4 pacientes por trimestre hasta 2023 donde 5 casos se mantendrían constantes por trimestre hasta 2027 (Fig. 108). El intervalo de confianza reflejaría esta tendencia levemente creciente como la variable. El test de Ljung-Box no evidencia significación estadística ($p > 0,05$), por tanto, existen residuos independientes y observaciones aleatorias en el periodo de tiempo estudiado. Se evidencia además un R cuadrado estacionaria en la serie de 0,248 (Fig. 105), es decir una buena estimación de la proporción de la varianza total de la serie explicada por el modelo.

Desde el punto de vista de la condición sexual, en nuestra población los heterosexuales se comportan como el número total de casos debido que representan la gran mayoría de casos de herpes genital en nuestro estudio. Por tanto presentan un aumento constante en el número de casos interrumpido por tres acentuaciones en los periodos anteriormente descritos (2006-2008, 2011-2012, 2014-2016) (Figs. 107 y 109). En el caso de los homosexuales se comportamiento es constante durante el periodo estudiado oscilando entre los 5 y los 15 casos anuales, sufriendo un discreto aumento en 2008, 2014 y 2016 coincidiendo con los periodos de mayor incidencia (Fig. 108).

Según esta predicción, se prevé que el número de casos de el herpes genital mantenga una tendencia creciente de su prevalencia en heterosexuales; pasando de 148 casos en 2018 a 204 casos hacia 2027 ($p < 0,05$) suponiendo un aumento del 37,8% (Fig. 110).

En homosexuales, el aumento sería del 25%; desde los 16 casos en 2018 hasta 20 casos en 2027, siendo la predicción según el modelo estudiado no estadísticamente significativa ($p > 0,05$) (Fig. 110).

4.3.4.1 HETEROSEXUALES

Descripción del modelo

			Tipo de modelo
ID de modelo	HETEROSEXUAL	Modelo_1	ARIMA(1,0,0)(0,0,0)

Figura 101. Descripción del modelo para heterosexuales.

Ajuste del modelo

Estadístico de ajuste	Media	SE	Mínimo	Máximo	Percentil							
					5	10	25	50	75	90	95	
R cuadrado estacionaria	0,565	.	0,565	0,565	0,565	0,565	0,565	0,565	0,565	0,565	0,565	0,565
R cuadrado	0,565	.	0,565	0,565	0,565	0,565	0,565	0,565	0,565	0,565	0,565	0,565
RMSE	6,395	.	6,395	6,395	6,395	6,395	6,395	6,395	6,395	6,395	6,395	6,395
MAPE	24,519	.	24,519	24,519	24,519	24,519	24,519	24,519	24,519	24,519	24,519	24,519
MaxAPE	134,494	.	134,494	134,494	134,494	134,494	134,494	134,494	134,494	134,494	134,494	134,494
MAE	4,770	.	4,770	4,770	4,770	4,770	4,770	4,770	4,770	4,770	4,770	4,770
MaxAE	18,849	.	18,849	18,849	18,849	18,849	18,849	18,849	18,849	18,849	18,849	18,849
BIC normalizado	3,841	.	3,841	3,841	3,841	3,841	3,841	3,841	3,841	3,841	3,841	3,841

Figura 102. Ajuste del modelo para heterosexuales.

Estadísticos del modelo

Modelo	Número de predictores	Estadísticos de ajuste del modelo			Ljung-Box Q(18)			Número de valores atípicos
		R cuadrado estacionaria	R cuadrado	MAE	Estadísticos	DF	Sig.	
HETEROSEXUAL-Modelo_1	1	0,565	0,565	4,770	41,811	18	0,001	0

Figura 103. Estadísticos del modelo en el grupo de heterosexuales.

4.3.4.2 HOMOSEXUALES Y BISEXUALES

			Tipo de modelo
ID de modelo	BI-HOMOSEXUAL	Modelo_1	ARIMA(1,0,0)(0,0,0)

Figura 104. Descripción del modelo para homosexuales y bisexuales.

Estadístico de ajuste	Media	SE	Mínimo	Máximo	Percentil							
					5	10	25	50	75	90	95	
R cuadrado estacionaria	0,248	.	0,248	0,248	0,248	0,248	0,248	0,248	0,248	0,248	0,248	0,248
R cuadrado	0,248	.	0,248	0,248	0,248	0,248	0,248	0,248	0,248	0,248	0,248	0,248
RMSE	1,659	.	1,659	1,659	1,659	1,659	1,659	1,659	1,659	1,659	1,659	1,659
MAPE	61,259	.	61,259	61,259	61,259	61,259	61,259	61,259	61,259	61,259	61,259	61,259
MaxAPE	306,770	.	306,770	306,770	306,770	306,770	306,770	306,770	306,770	306,770	306,770	306,770
MAE	1,223	.	1,223	1,223	1,223	1,223	1,223	1,223	1,223	1,223	1,223	1,223
MaxAE	5,313	.	5,313	5,313	5,313	5,313	5,313	5,313	5,313	5,313	5,313	5,313
BIC normalizado	1,207	.	1,207	1,207	1,207	1,207	1,207	1,207	1,207	1,207	1,207	1,207

Figura 105. Ajuste del modelo para homosexuales y bisexuales.

Modelo	Número de predictores	Estadísticos de ajuste del modelo			Ljung-Box Q(18)			Número de valores atípicos
		R cuadrado estacionaria	R cuadrado	MAE	Estadísticos	DF	Sig.	
BI-HOMOSEXUAL-Modelo_1	1	0,248	0,248	1,223	15,023	17	0,594	0

Figura 106. Estadísticos del modelo en el grupo de homosexuales y bisexuales.

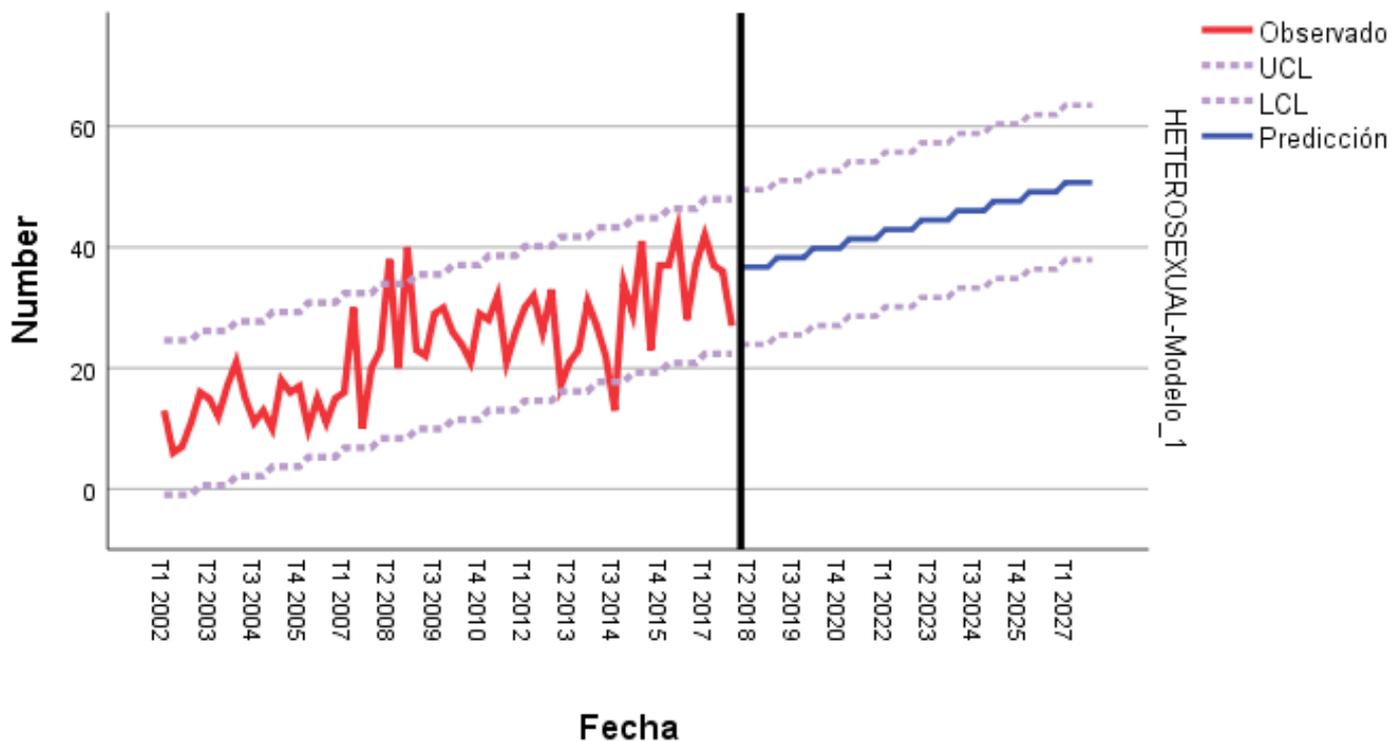


Figura 107. Serie temporal y predicción frecuencia de heterosexuales con su IC.

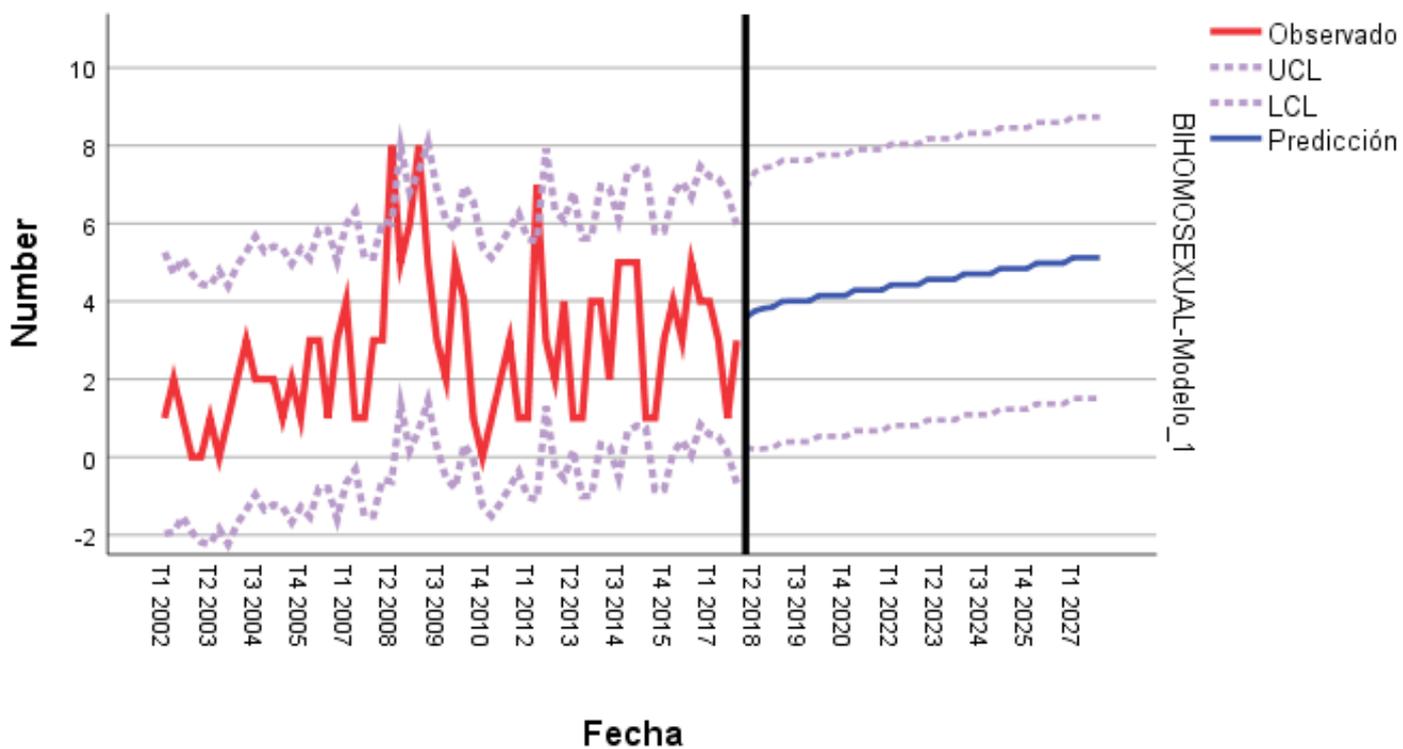


Figura 108. Serie temporal y predicción frecuencia de homosexuales y bisexuales con su IC.

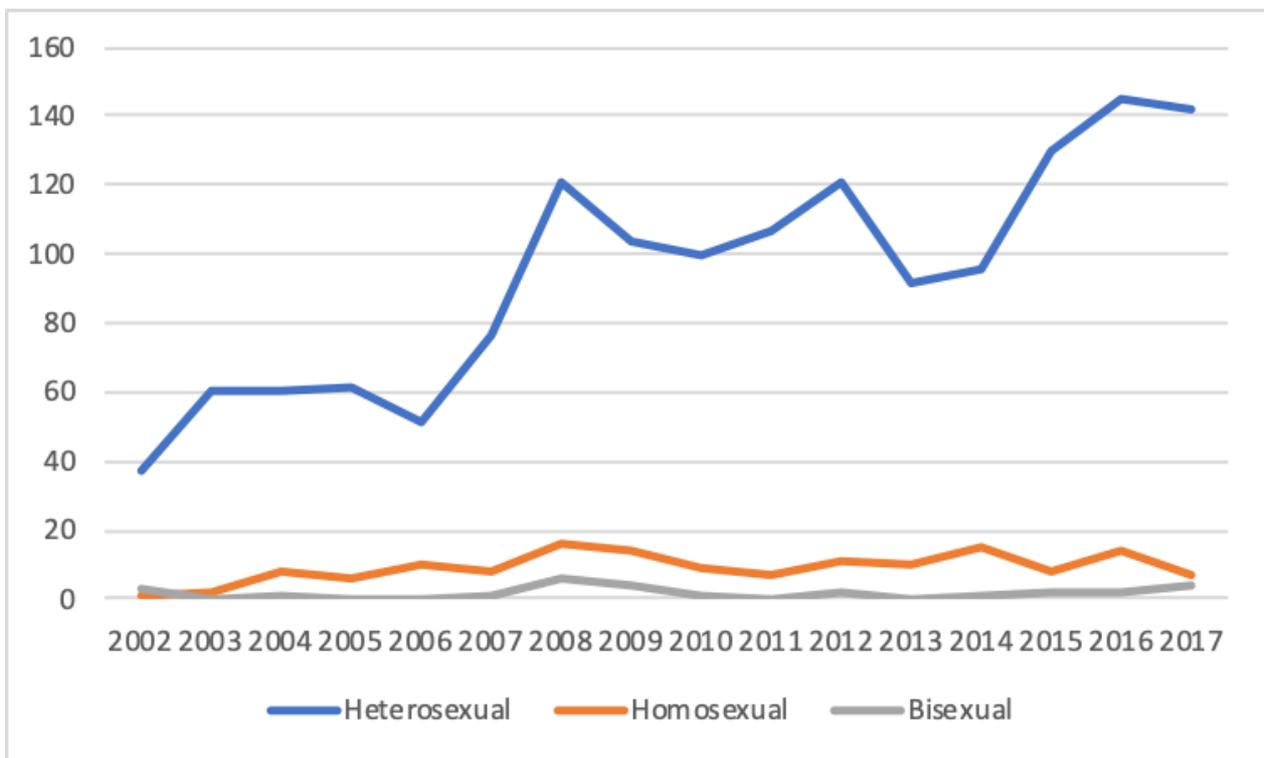


Figura 109. Frecuencias de herpes genital según la condición sexual en la muestra.

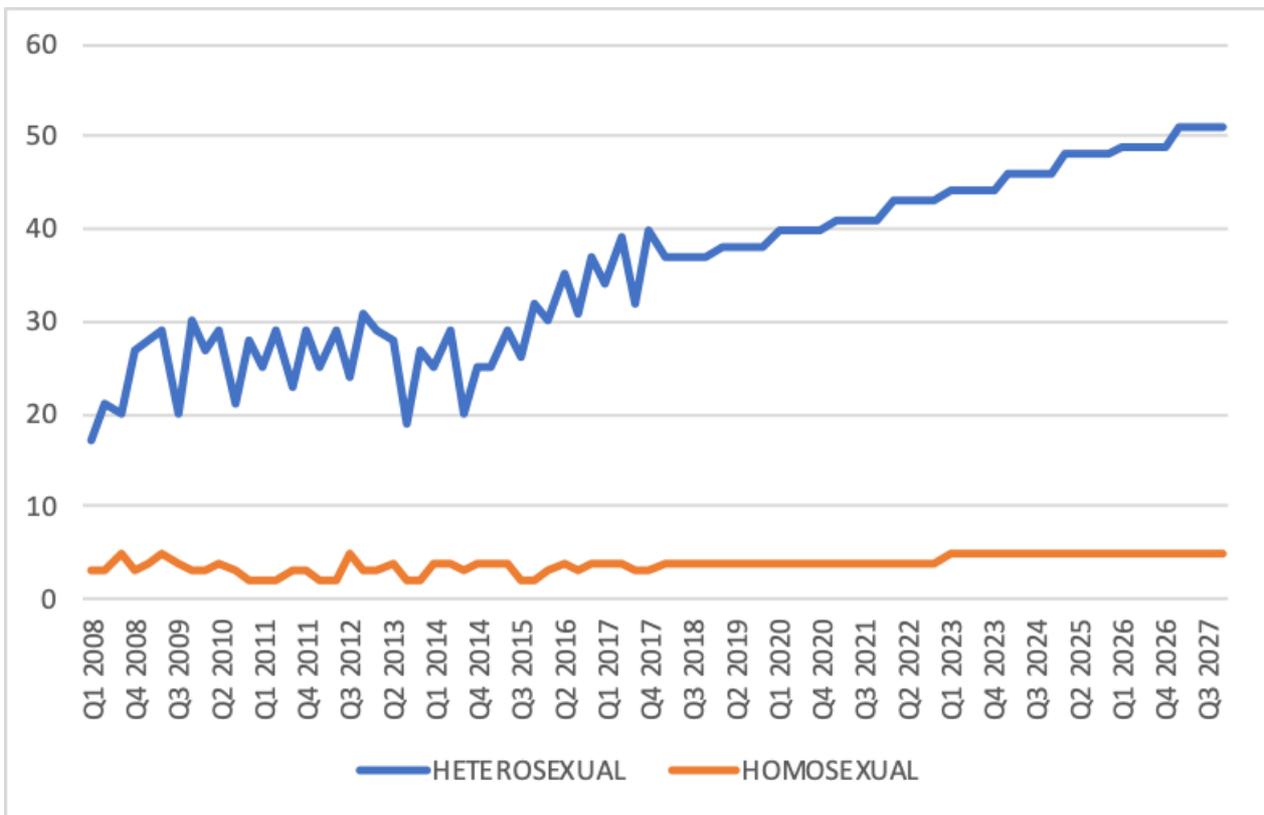


Figura 110. Series temporal y predicción de frecuencias según la condición sexual.

4.3.5. DIAGNÓSTICO PRINCIPAL (Figs. 111 a 120)

Como podemos observar en la serie temporal del número de casos de herpes genital recidivante según un modelo aditivo de Winters (Fig. 111), se aprecia una tendencia creciente con estacionalidad simple donde la variable aumenta en un caso de forma constante en el primer trimestre de cada año descendiendo en uno o dos casos hasta presentar su valor mínimo anual en el tercer trimestre para posteriormente aumentar discretamente en el cuarto trimestre del año.

El intervalo de confianza presenta una tendencia creciente manteniéndose constante la estacionalidad descrita a lo largo del tiempo para la variable anteriormente descrita. El test de Ljung-Box no evidencia significación estadística ($p > 0,05$), por tanto, existen residuos independientes y observaciones aleatorias en el periodo de tiempo estudiado. Se evidencia además un R cuadrado estacionaria en la serie de 0,734 (Figs. 112 y 113), es decir una buena estimación de la proporción de la varianza total de la serie explicada por el modelo.

Como podemos observar en la serie temporal modelizada por ARIMA del número primoinfecciones de herpes genital (Fig. 114) se aprecia una tendencia lineal creciente, donde la variable aumenta de forma constante en un caso por trimestre con respecto al año anterior manteniéndose constante el número de primoinfecciones a lo largo de los cuatro trimestres de un mismo año. El intervalo de confianza presenta una tendencia creciente manteniéndose constante en los 4 trimestres de cada año replicando el comportamiento en el tiempo de la variable. El test de Ljung-Box evidencia significación estadística ($p < 0,05$), por tanto, existen residuos dependientes y observaciones no aleatorias en el periodo de tiempo estudiado. Se evidencia además un R cuadrado en la serie de 0,405, es decir una buena estimación de la proporción de la varianza total de la serie explicada por el modelo (Figs. 115 y 116).

El comportamiento en el tiempo de nuestra población relativa a la primoinfección herpética muestra dos tendencias diferenciadas: 1) desde 2008 año que se comenzó a emplear la PCR del virus herpes hasta mediados de 2009 se produjo un aumento del diagnostico de primoinfecciones desde 10-13 por trimestre hasta situarse entre las 25-30. Desde este momento las primoinfecciones presentaron una tendencia decreciente hasta llegar a los 15 casos en el ultimo trimestre de 2014. 2) A largo de los siguientes años, la tendencia se invirtió describiendo una tendencia creciente hasta registrarse su máximo hacia el segundo trimestre de 2017 en cerca de los 35 casos para situarse entre los 25-30 casos trimestrales al final del periodo de estudio.

En cuanto a las recidivas, experimentaron un discreto aumento desde 2008 oscilando entre 5-10 por trimestre hasta situarse entre las 10-15 a finales de 2017, presentando un comportamiento estacionario con variaciones cíclicas con máximos anuales en el primer trimestre y mínimos en el tercer trimestre.

Según la predicción de nuestro estudio, se prevé que el número de casos de primoinfecciones de herpes genital mantenga una tendencia creciente de su prevalencia;

pasando de 112 casos (28 trimestrales) en 2018 a 152 casos (38 trimestrales) hacia 2027 ($p < 0,05$) suponiendo un aumento del 35,7% (Figs. 117 y 118).

En cuanto a las infecciones recidivantes de herpes genital, el aumento predicho sería de 49 casos (12 trimestrales) en 2018 hasta 71 casos (18 trimestrales) en 2027, un aumento porcentual del 44,9%; siendo la predicción según el modelo estudiado no estadísticamente significativa ($p > 0,05$) (Figs. 119 y 120).

4.3.5.1 HERPES GENITAL RECIDIVANTE

Descripción del modelo			
			Tipo de modelo
ID de modelo	Herpes Genital recurrente	Modelo_1	Aditivo de Winters

Figura 111. Descripción del modelo para el episodio recidivante.

Estadístico de ajuste	Media	SE	Mínimo	Máximo	Percentil						
					5	10	25	50	75	90	95
					R cuadrado estacionaria	0,734	.	0,734	0,734	0,734	0,734
R cuadrado	0,526	.	0,526	0,526	0,526	0,526	0,526	0,526	0,526	0,526	0,526
RMSE	2,694	.	2,694	2,694	2,694	2,694	2,694	2,694	2,694	2,694	2,694
MAPE	33,135	.	33,135	33,135	33,135	33,135	33,135	33,135	33,135	33,135	33,135
MaxAPE	220,847	.	220,847	220,847	220,847	220,847	220,847	220,847	220,847	220,847	220,847
MAE	2,070	.	2,070	2,070	2,070	2,070	2,070	2,070	2,070	2,070	2,070
MaxAE	8,309	.	8,309	8,309	8,309	8,309	8,309	8,309	8,309	8,309	8,309
BIC normalizado	2,177	.	2,177	2,177	2,177	2,177	2,177	2,177	2,177	2,177	2,177

Figura 112. Ajuste del modelo para el episodio recidivante.

Modelo	Número de predictores	Estadísticos de ajuste del modelo		Ljung-Box Q(18)			Número de valores atípicos
		R cuadrado estacionaria	R cuadrado	Estadísticos	DF	Sig.	

Figura 113. Estadísticos del modelo para el episodio recidivante de herpes genital.

4.3.5.2 PRIMOINFECCIÓN DE HERPES GENITAL

Descripción del modelo			
			Tipo de modelo
ID de modelo	Herpes Genital primoinfección	Modelo_1	ARIMA(1,0,0)(0,0,0)

Figura 114. Descripción del modelo para la primoinfección.

Ajuste del modelo												
Estadístico de ajuste	Media	SE	Mínimo	Máximo	Percentil							
					5	10	25	50	75	90	95	
R cuadrado estacionaria	0,405	.	0,405	0,405	0,405	0,405	0,405	0,405	0,405	0,405	0,405	0,405
R cuadrado	0,405	.	0,405	0,405	0,405	0,405	0,405	0,405	0,405	0,405	0,405	0,405
RMSE	6,300	.	6,300	6,300	6,300	6,300	6,300	6,300	6,300	6,300	6,300	6,300
MAPE	27,297	.	27,297	27,297	27,297	27,297	27,297	27,297	27,297	27,297	27,297	27,297
MaxAPE	106,949	.	106,949	106,949	106,949	106,949	106,949	106,949	106,949	106,949	106,949	106,949
MAE	4,583	.	4,583	4,583	4,583	4,583	4,583	4,583	4,583	4,583	4,583	4,583
MaxAE	22,993	.	22,993	22,993	22,993	22,993	22,993	22,993	22,993	22,993	22,993	22,993
BIC normalizado	3,811	.	3,811	3,811	3,811	3,811	3,811	3,811	3,811	3,811	3,811	3,811

Figura 115. Ajuste del modelo para el episodio de primoinfección de herpes genital.

Estadísticos del modelo								
Modelo	Número de predictores	Estadísticos de ajuste del modelo			Ljung-Box Q(18)			Número de valores atípicos
		R cuadrado estacionaria	R cuadrado	MAE	Estadísticos	DF	Sig.	
Herpes Genital primoinfección-Modelo_1	1	0,405	0,405	4,583	32,696	18	0,018	0

Figura 116. Estadísticos del modelo del episodio de primoinfección de herpes genital.

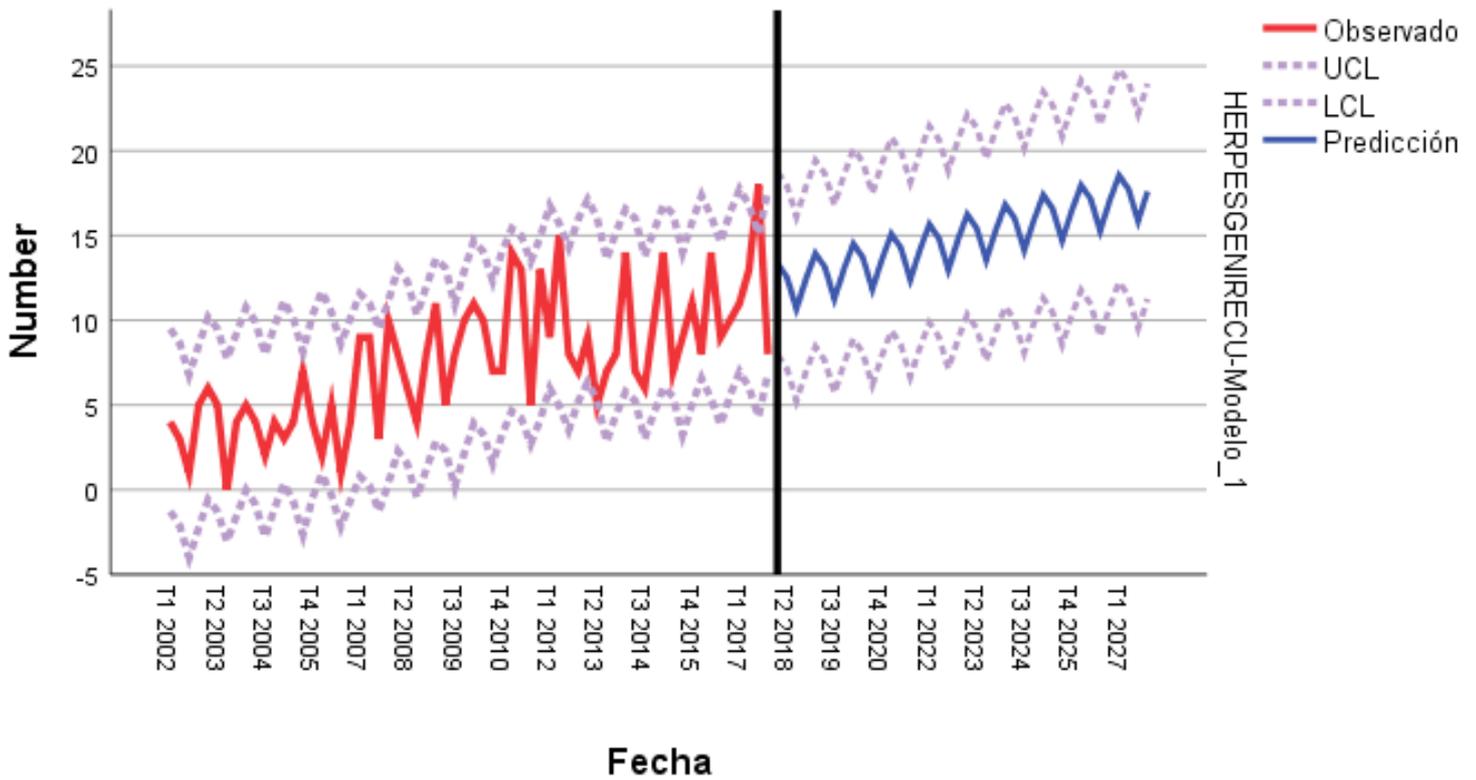


Figura 117. Serie temporal y predicción frecuencia de recidiva de herpes genital con su IC.

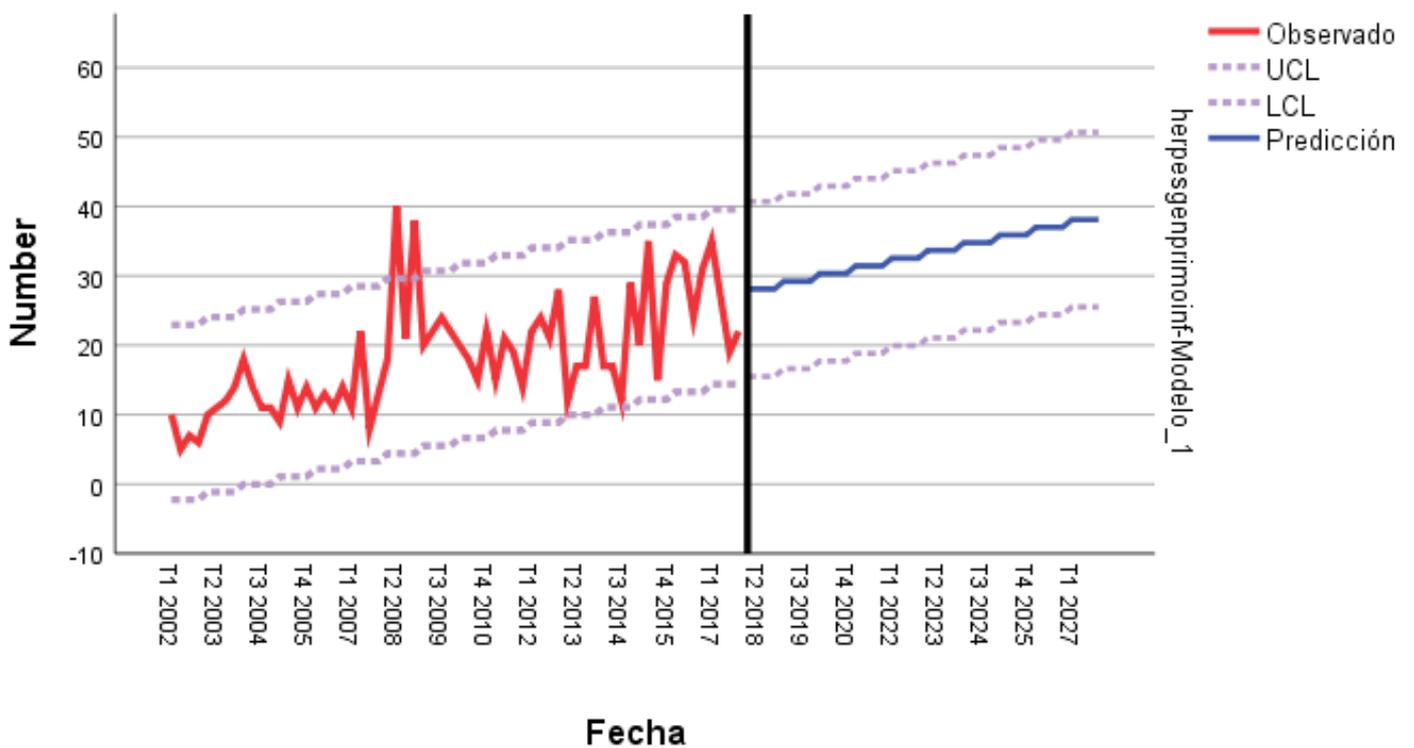


Figura 118. Serie temporal y predicción frecuencia de primoinfección de herpes genital con su IC.

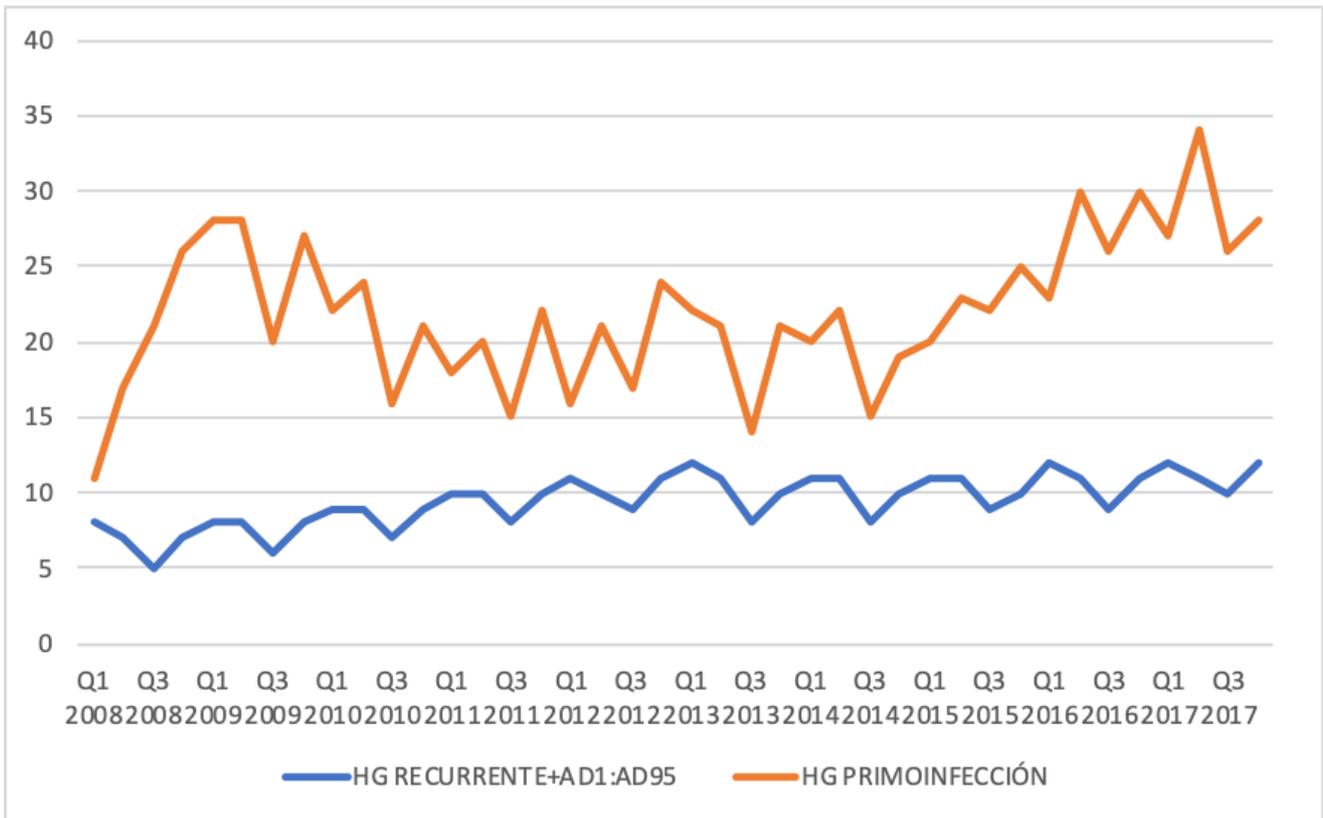


Figura 119. Frecuencias de primoinfección y recidivas de herpes genital en la muestra.

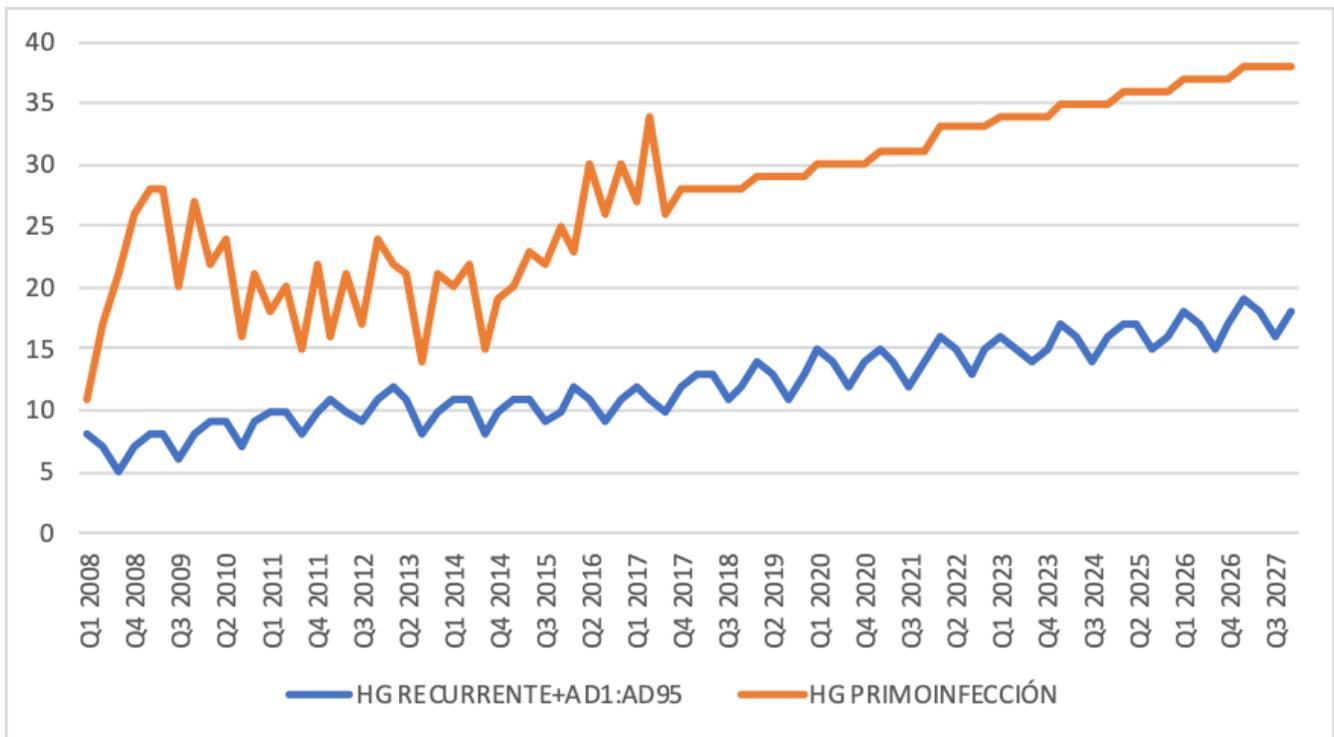


Figura 120. Series temporales y predicción de frecuencias de herpes genital recurrente y primoinfección.

4.3.6. PCR DEL VHS (Figs. 121 a 128)

Como podemos observar en el modelo ARIMA del número de casos de herpes genital por VHS-1, la predicción refleja una tendencia lineal creciente, donde la variable aumenta de forma constante en un caso por trimestre cada 3 años (12 trimestres) manteniéndose constante el número de casos por VHS-1 a lo largo de los cuatro trimestres durante tres años consecutivos. El intervalo de confianza presenta una tendencia creciente manteniéndose constante en los 4 trimestres de cada año replicando el comportamiento en el tiempo de la variable (Fig. 121). El test de Ljung-Box evidencia significación estadística ($p < 0,05$), por tanto, existen residuos dependientes y observaciones no aleatorias en el periodo de tiempo estudiado. Se evidencia además un R cuadrado en la serie de 0,045, es decir una buena estimación de la proporción de la varianza total de la serie explicada por el modelo (Fig. 122).

En cuanto a la predicción del VHS-2, la predicción refleja una tendencia lineal decreciente, donde la variable disminuye de forma constante desde 15 hasta los 13 casos trimestrales. El intervalo de confianza presenta la misma tendencia decreciente manteniéndose constante replicando el comportamiento en el tiempo de la variable (Fig. 123). El test de Ljung-Box no evidencia significación estadística ($p > 0,05$), por tanto, existen residuos independientes y observaciones aleatorias en el periodo de tiempo estudiado. Se evidencia además un R cuadrado en la serie de 0,020, es decir una buena estimación de la proporción de la varianza total de la serie explicada por el modelo (Fig. 124).

La evolución temporal de nuestra población en cuanto al tipo de herpes muestra un comportamiento opuesto (Figs. 125 y 126); donde las representaciones gráficas del número de casos por ambos virus tienden a confluir hacia el final del periodo de observación; el número de casos de VHS-1 aumentó desde 11 casos por trimestre en enero de 2008 hasta los 14 casos en el cuarto trimestre de 2017 a un ritmo de un caso nuevo cada 3 años. Por el contrario, los casos debidos al VHS-2 experimentaron un descenso sostenido desde los 17 casos en 2008 hasta los 15 casos trimestrales a finales del 2017 (Fig. 127).

Según los resultados arrojados en nuestro estudio, se prevé que el número de casos de herpes genital causados por el VHS-1 siguiendo la tendencia creciente anteriormente descrita iguale el número de casos debidos al VHS-2 (15 casos trimestrales) hacia el primer trimestre de 2019, manteniéndose ambos virus en estos niveles de prevalencia hasta finales de 2020 (Fig. 127). No se espera sin embargo un adelantamiento del VHS-1 sobre el VHS-2 hasta el primer trimestre de 2021, donde se prevé que el VHS-1 se convierta en la primera causa de herpes genital habiéndose observado un aumento desde los 11 casos por trimestre (44 anuales) en 2008 hasta una estimación de aproximadamente 17 (68 anuales) casos trimestrales en 2027 suponiendo un aumento de un 54% y siendo esta predicción estadísticamente significativa ($p < 0,05$) (Fig. 128).

En cuanto a las infecciones genitales debidas al VHS-2, el descenso predicho en el número de casos sería desde 15 trimestrales (60 anuales) en 2008 hasta los 13 casos trimestrales (52 anuales) en 2027, suponiendo un descenso de un 13 % siendo la predicción según el modelo estudiado no estadísticamente significativa ($p > 0,05$) (Fig. 128).

4.3.6.1 VIRUS HERPES SIMPLEX TIPO I

Estadístico de ajuste	Media	SE	Mínimo	Máximo	Percentil							
					5	10	25	50	75	90	95	
R cuadrado estacionaria	0,045	.	0,045	0,045	0,045	0,045	0,045	0,045	0,045	0,045	0,045	0,045
R cuadrado	0,045	.	0,045	0,045	0,045	0,045	0,045	0,045	0,045	0,045	0,045	0,045
RMSE	4,528	.	4,528	4,528	4,528	4,528	4,528	4,528	4,528	4,528	4,528	4,528
MAPE	38,783	.	38,783	38,783	38,783	38,783	38,783	38,783	38,783	38,783	38,783	38,783
MaxAPE	265,000	.	265,000	265,000	265,000	265,000	265,000	265,000	265,000	265,000	265,000	265,000
MAE	3,419	.	3,419	3,419	3,419	3,419	3,419	3,419	3,419	3,419	3,419	3,419
MaxAE	12,050	.	12,050	12,050	12,050	12,050	12,050	12,050	12,050	12,050	12,050	12,050
BIC normalizado	3,205	.	3,205	3,205	3,205	3,205	3,205	3,205	3,205	3,205	3,205	3,205

Figura 121. Ajuste del modelo para el serotipo VHS-1.

Modelo	Número de predictores	Estadísticos de ajuste del modelo			Ljung-Box Q(18)			Número de valores atípicos
		R cuadrado estacionaria	R cuadrado	MAE	Estadísticos	DF	Sig.	
VHS1-Modelo 1	1	0,045	0,045	3,419	26,927	18	0,080	0

Figura 122. Estadísticos del modelo del serotipo VHS-1.

4.3.6.2 VIRUS HERPES SIMPLEX TIPO II

Estadístico de ajuste	Ajuste del modelo											
	Media	SE	Mínimo	Máximo	Percentil							
					5	10	25	50	75	90	95	
R cuadrado estacionaria	0,020	.	0,020	0,020	0,020	0,020	0,020	0,020	0,020	0,020	0,020	0,020
R cuadrado	0,020	.	0,020	0,020	0,020	0,020	0,020	0,020	0,020	0,020	0,020	0,020
RMSE	4,509	.	4,509	4,509	4,509	4,509	4,509	4,509	4,509	4,509	4,509	4,509
MAPE	27,347	.	27,347	27,347	27,347	27,347	27,347	27,347	27,347	27,347	27,347	27,347
MaxAPE	102,386	.	102,386	102,386	102,386	102,386	102,386	102,386	102,386	102,386	102,386	102,386
MAE	3,751	.	3,751	3,751	3,751	3,751	3,751	3,751	3,751	3,751	3,751	3,751
MaxAE	9,718	.	9,718	9,718	9,718	9,718	9,718	9,718	9,718	9,718	9,718	9,718
BIC normalizado	3,197	.	3,197	3,197	3,197	3,197	3,197	3,197	3,197	3,197	3,197	3,197

Figura 123. Ajuste del modelo para el serotipo VHS-2.

Estadísticos del modelo								
Modelo	Número de predictores	Estadísticos de ajuste del modelo			Ljung-Box Q(18)			Número de valores atípicos
		R cuadrado estacionaria	R cuadrado	MAE	Estadísticos	DF	Sig.	
VHS2-Modelo_1	1	0,020	0,020	3,751	18,649	18	0,414	0

Figura 124. Estadísticos del modelo del serotipo VHS-2.

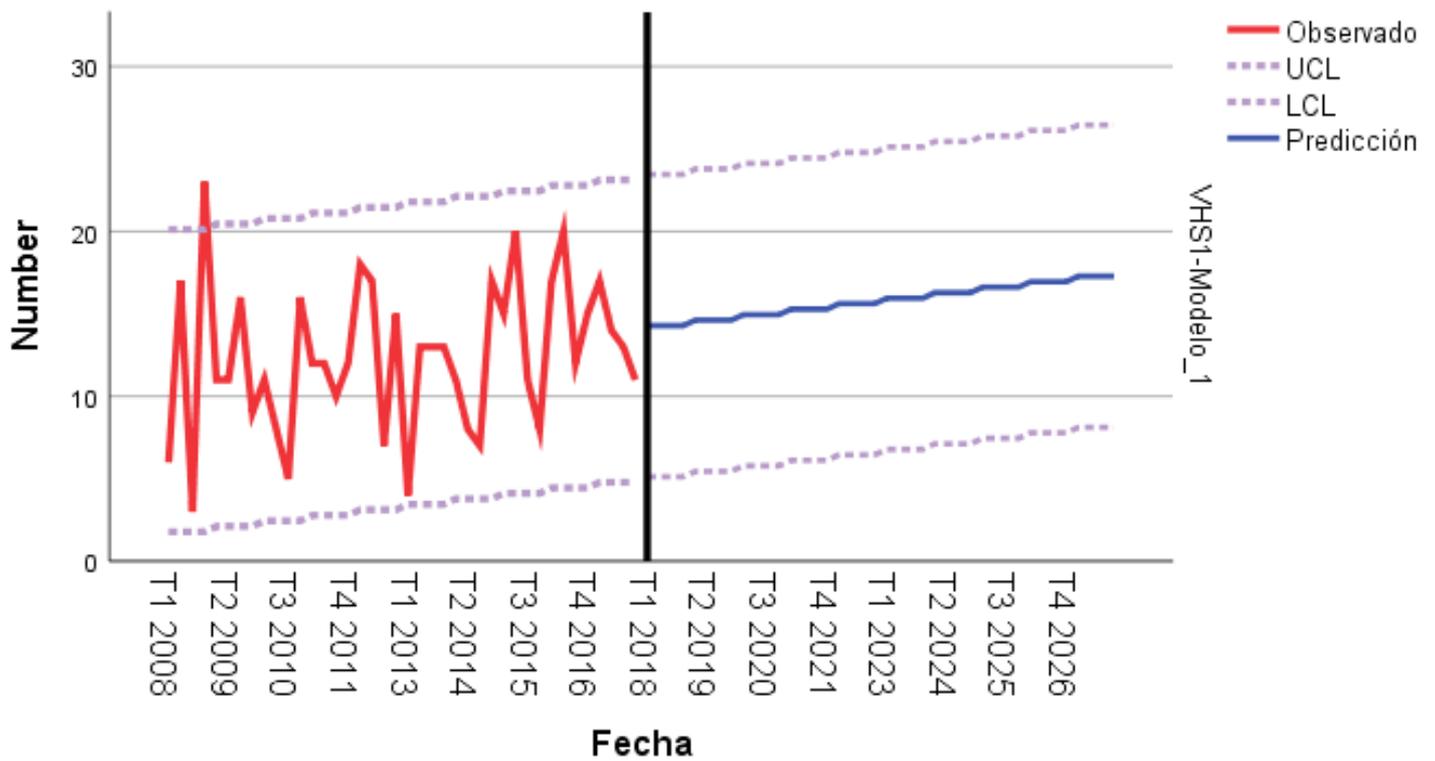


Figura 125. Serie temporal y predicción frecuencia de herpes genital tipo I con su IC.

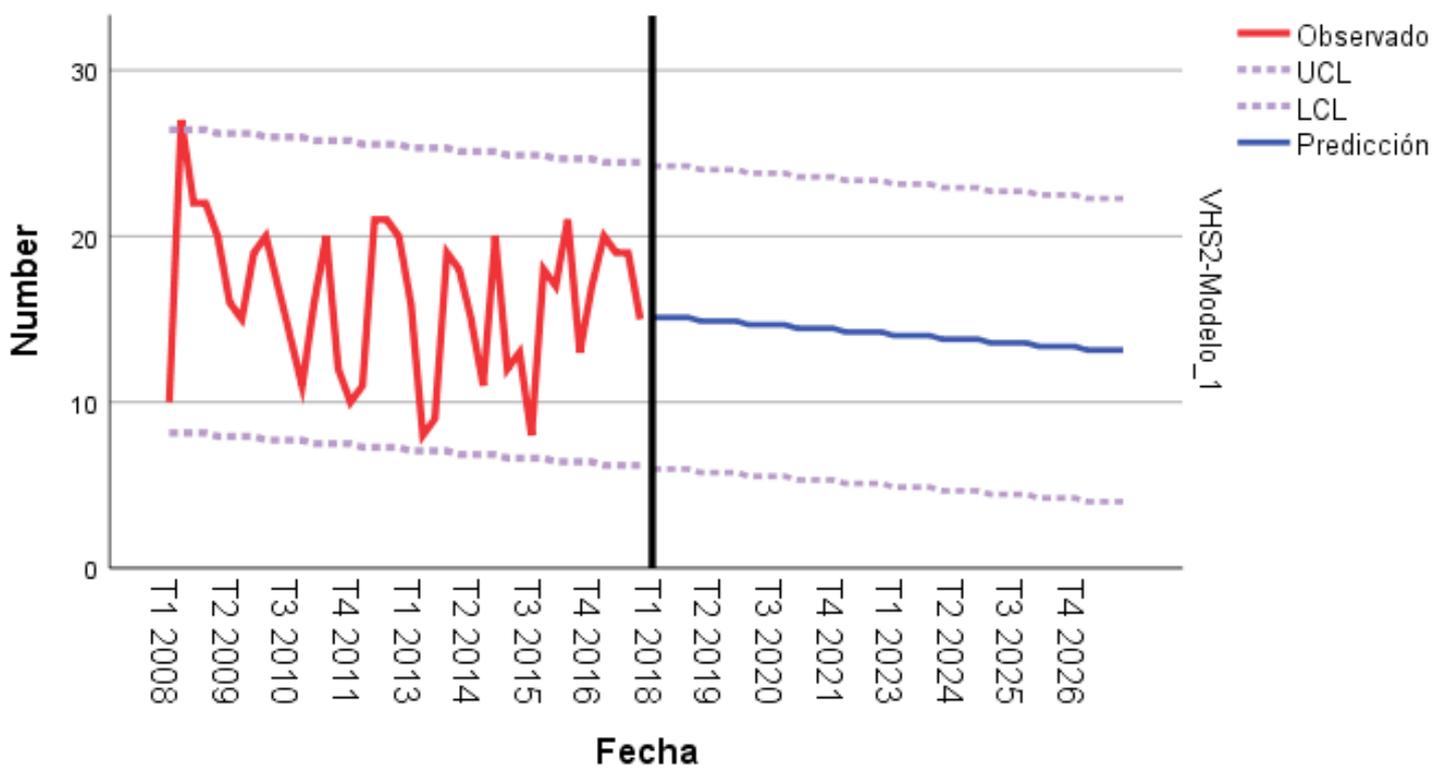


Figura 126. Serie temporal y predicción frecuencia de herpes genital tipo II con su IC.

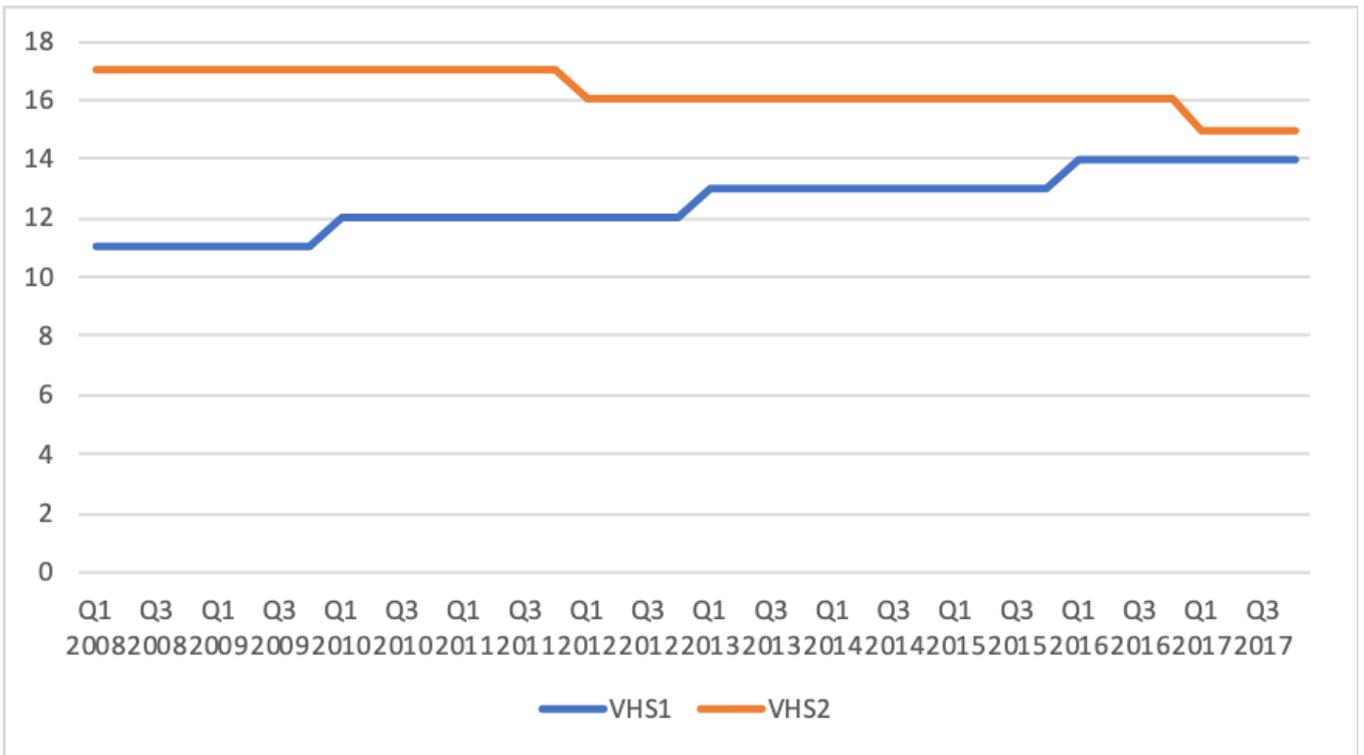


Figura 127. Frecuencias de herpes genital tipo VHS-1 y VHS-2 en la muestra.

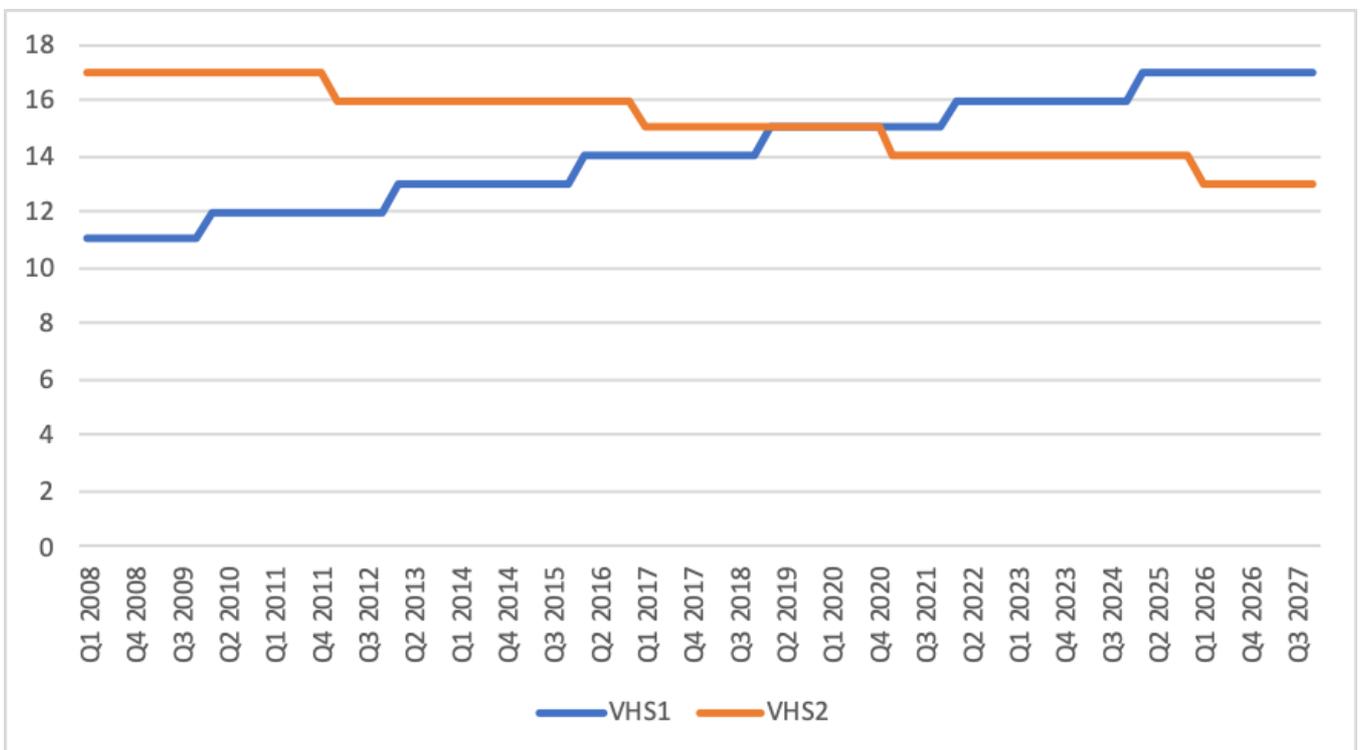
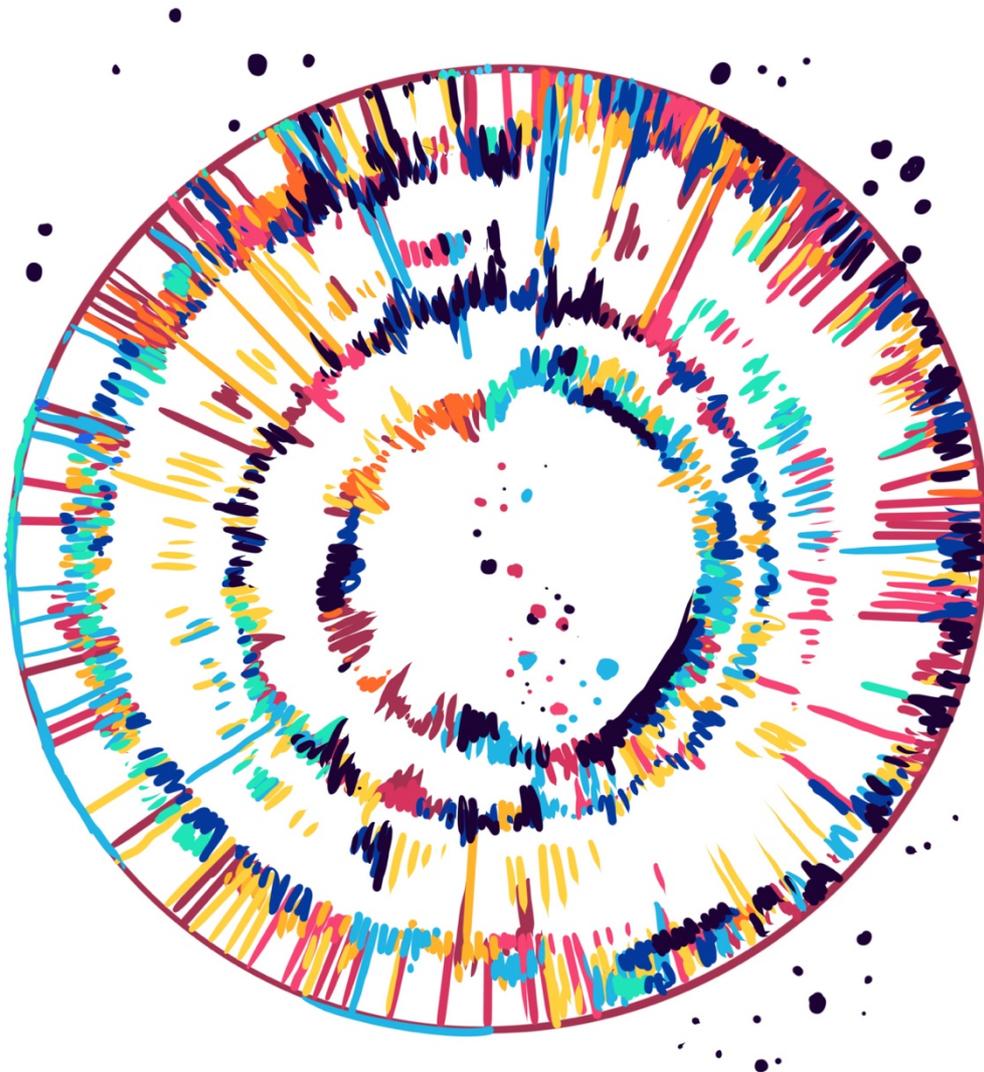


Figura 128. Series temporales y predicción de frecuencias de VHS-1 y VHS-2.



5. DISCUSIÓN

SEROTIPOS DEL VHS

En el presente estudio se ha evidenciado que globalmente y considerando las 1150 muestras analizadas con resultados positivos, 498 muestras (43%) fueron positivas para VHS-1, y 652 muestras (56%) para VHS-2, siendo más frecuente el VHS tipo 2 en pacientes diagnosticados de herpes genital. La proporción de VHS-1 en las infecciones genitales es más alta que la aportada previamente por estudios sobre el herpes genital, como por ejemplo Löwhagen y cols. (249,250) cuyo objetivo era estimar la proporción de VHS-1 y VHS-2, respectivamente, durante los años 1994-1998. De un total de 3.085 aislamientos anogenitales, el 29% se tipificaron como VHS-1 y el 71% como VHS-2.

Nuestro estudio estima que el VHS tipo 2 es el virus predominante como responsable del herpes genital desde 2008 hasta 2017. Sin embargo, se evidencia un aumento en la prevalencia del herpes genital causado por VHS tipo 1 desde un 38% a un 43%, al mismo tiempo que se observa un descenso en la prevalencia del VHS-2 pasando de representar un 62,3% en 2008 a un 57% del total de diagnósticos de herpes genitales en 2017.

Según la predicción de series temporales de nuestro estudio estadístico, se prevé que el número de casos de el herpes genital mantenga una tendencia creciente de su prevalencia; pasando de 164 casos en 2008 a 224 casos hacia 2027, un aumento estimado del 36,5%. En lo relativo al VHS-1 se prevé que iguale la prevalencia del VHS 2 hacia finales de 2019 y la llegue a superar en el año 2020.

Estratificando por serotipo de virus herpes, nuestro estudio estima una predicción de aumento de la prevalencia del VHS-1 desde 44 casos en el año 2008 hasta 68 casos en 2027 representando un aumento estimado en un 54%

En cuanto al VHS-2 se prevé una disminución de 68 casos en 2008 hasta 52 casos en 2027, igualándose con el VHS-1 para el año 2020; dejando así de representar la primera causa de herpes genital hacia el primer trimestre de 2021, siendo sustituido por el VHS-1.

Estos cambios en las tendencias del comportamiento del herpes genital en el tiempo se ven confirmados en diversos estudios:

1. En un estudio de Ayoub y cols. (251) cuyo objetivo era caracterizar la epidemiología, describir la transmisión y estimar los indicadores epidemiológicos, pasados, presentes y futuros del VHS-1 mediante un modelo matemático estructurado por edad, concluyeron que las infecciones genitales por VHS-1 contribuyeron con 252.000 infecciones en 1970 y 410.000 en 2018, 478.000 en 2050 y 440.000 en 2100. La epidemiología del VHS-1 está experimentando una transición notable en los EE.UU., con menos exposición en la infancia y más en la edad adulta, siendo menor la transmisión oral, pero mayor la genital. El VHS-1 persistirá como una infección ampliamente prevalente, con una carga cada vez mayor dentro de las enfermedades genitales.
2. Un estudio realizado por Muralidhar y cols. (252) realizado entre 2010 y 2011 en Nueva Delhi utilizando PCR en tiempo real, mostró una positividad de VHS-1 en el 32,2% de pacientes con úlceras genitales, siendo las proporciones de VHS-1 inferiores a las de nuestro estudio (43%). Estos resultados están en concordancia

con diversos estudios en los cuales se confirmó que además del VHS-2, el VHS-1 se identifica cada vez más como un agente causante de úlceras genitales (253–256).

3. Cowan y cols. (255) realizaron un estudio transversal con pruebas de anticuerpos contra el VHS-1 mediante la técnica de Western Blot observando un aumento en el herpes genital debido al VHS-1 en el Reino Unido, particularmente en el grupo de pacientes más jóvenes.

4. Según Gilbert y cols. (256) en un estudio donde se utilizaron datos de laboratorio centralizados para describir las tendencias en las identificaciones virales del VHS genital, la proporción de herpes genital debido a VHS-1 aumentó de 31,4% a 42,8% en la región de British Columbia durante el período de estudio comprendido entre 1997 y 2005. Este aumento del 11,4% es notablemente superior al observado en nuestro estudio que se sitúa en el 5%.

5. Según Tran y cols. (253) en un estudio retrospectivo cuyo objetivo era investigar los cambios en las proporciones de pacientes infectados con el virus del herpes simplex genital (VHS) tipos 1 y 2 desde 1980 hasta 2003 en Melbourne, se demostró que la proporción de VHS-1 genital había aumentado en los pacientes australianos. En 1980, solo el 15,8% de las muestras genitales positivas a VHS eran VHS-1 en comparación con el 34,9% en 2003. A pesar de este incremento, el VHS-2 continuaba siendo la causa más común de infección genital.

Dentro de las posibles explicaciones de este cambio en la tendencia se incluyen cambios en las prácticas sexuales junto a modificaciones en la patogenicidad viral (255). Así mismo, también se propone una disminución en la adquisición de VHS-1 en la primera infancia, lo que haría que los adultos jóvenes sean más susceptibles a la infección (255).

En lo referente al VHS-2, en un estudio realizado por Xu y cols. (4) en el que examinaron las tendencias en la seroprevalencia de VHS-1 y VHS-2 en los Estados Unidos entre 1999-2004 en comparación con 1988-1994, demostraron disminuciones en la seroprevalencia de VHS-2, lo que sugiere que la tendencia del aumento de la seroprevalencia de VHS-2 en los Estados Unidos se habría invertido. Además observaron que la seroprevalencia de VHS-1 había disminuido, pero la incidencia de herpes genital causada por VHS-1 podría estar aumentando.

En consonancia con este estudio, nuestros resultados evidencian un descenso en la prevalencia del VHS-2 en diagnósticos de herpes genital durante nuestro periodo de estudio. Cabe aclarar que nuestro estudio no tuvo como objetivo valorar la seroprevalencia del VHS-2 en la población de estudio, sino diferenciar entre VHS-1 y VHS-2 en lesiones genitales sospechosas de herpes.

SEXO / EDAD

En nuestro estudio el VHS tipo 1 es más frecuente entre las mujeres que entre los hombres (51,5% vs 48,5%). Sin embargo, el VHS tipo 2 resultó más frecuente en hombres (69,1% vs 30,9%) siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,0001$).

Estratificando por edad, el VHS-1 fue diagnosticado en pacientes con una edad media menor que el herpes genital por VHS-2, siendo ésta de 29,38 años para el VHS-1 (con un intervalo de confianza del 95% de 28,64 a 30,11) y 35,13 años para el VHS-2 (con un intervalo de confianza del 95% de 34,41 a 35,85) resultando esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,0001$).

En nuestro estudio se evidencia que el VHS-1 es más frecuente en los grupos de menor edad, ya que de los 15 pacientes (1,3%) diagnosticados con PCR positiva que pertenecen al grupo de edad de menores de 18 años, 11 pacientes (73,3%) fueron VHS-1 positivos y 4 (26,7%) fueron VHS-2 positivos.

De los 244 pacientes (21,2%) diagnosticados con PCR positiva que pertenecen al grupo de edad entre 18 y 25 años, 176 pacientes (72,1%) fueron VHS-1 positivos y 68 (27,9%) fueron VHS-2 positivos.

Por tanto, observamos que el VHS-1 fue más frecuente que el VHS tipo 2 en los menores de 25 años predominando en el subgrupo de 18 a 25 años con la siguiente relación por grupos de edad; en el grupo de edad de menores de 18 años (73,3% vs 26,7%) y entre 18 y 25 años (72,1% vs 27,9%). Esta diferencia es estadísticamente significativa en el grupo de edad de 18-25 años ($p < 0,0001$).

Estos resultados concuerdan con otras investigaciones donde el VHS-2 es el serotipo predominante de úlcera genital así como el más frecuentemente identificado en los episodios de recidivas herpéticas.

Según diversos estudios sobre el VHS-1, los resultados de nuestro estudio son concordantes en la asociación con una proporción creciente de casos de infección por herpes genital, especialmente entre mujeres jóvenes.

Según un estudio de Jin y cols. (257) que analizaron las conductas sexuales como factores de riesgo para las infecciones por VHS-1 y VHS-2 prevalentes e incidentes en una cohorte comunitaria de 1427 pacientes VIH negativos en Australia, durante dos años de seguimiento, las tasas de incidencia de infección por VHS-1 y VHS-2 fueron de 5,9 y 1,5. El VHS-1 se asoció significativamente con la edad más joven por 100 personas-año, respectivamente.

En un análisis retrospectivo realizado por Roberts y cols. (258) cuyo objetivo fue revisar la proporción relativa de VHS-1 y VHS-2 como la causa de las infecciones por herpes genital recién diagnosticadas en una población de estudiantes universitarios de EE.UU. y evaluar

las tendencias en el cambio de esta proporción a lo largo del tiempo, los resultados indicaron:

1. Que el VHS-1 se aisló más comúnmente en mujeres que en hombres, y la proporción de infección genital por VHS-1 recién diagnosticada aumentó de 31% en 1993 a 78% en 2001.
2. Que el VHS-1 fue más común en mujeres que en hombres, pero se observaron aumentos en ambos sexos. El VHS-1 fue más común en personas de 16 a 21 años que en personas de 22 años o más.
3. Que el VHS-1 se ha convertido en la causa más común de infecciones de herpes genital recién diagnosticadas en esta población de estudiantes universitarios y refleja una reversión de la proporción habitual de VHS-1/VHS-2.

Estos resultados son extrapolables a nuestro estudio, con mayor prevalencia del VHS-1 en estudiantes (64,8%) frente al VHS-2 (35,2%) ($p < 0,0001$) y en grupos de edad menores de 26 años, así como la inversión de la relación clásica VHS-1/VHS-2 en éstos últimos.

Según Bernstein y cols. (41) que estudiaron mujeres seronegativas para VHS, de 18 a 30 años de edad en Estados Unidos y Canadá, que estaban en el grupo de control del ensayo HERPEVAC, y que fueron seguidas durante 20 meses para detectar infecciones primarias por VHS, concluyeron que de las 3438 mujeres seronegativas para el VHS inscritas en el grupo de control de un estudio de la vacuna contra el herpes, y que fueron seguidas prospectivamente entre 2003 y 2007, 183 se infectaron con el VHS: 127 (3,7%) con VHS-1 y 56 (1,6%) con VHS-2. Además la tasa de infección por VHS-1 fue más del doble de la tasa de VHS-2 (2,5 vs 1,1 por 100 persona-año, respectivamente) y el VHS-1 fue más común que el VHS-2 como causa de infecciones genitales.

Scoular y cols. (259) en un estudio longitudinal de la infección genital por el virus del herpes simplex tipo 1 en el oeste de Escocia durante 15 años, observaron que en 10547 hisopos, el virus se identificó en 3181 (30%); 3126 fueron tipificados: 1530 (49%) como VHS-1 y 1596 (51%) como VHS-2. De los hisopos que dieron positivo para VHS, 2004 (63%) fueron de mujeres y 1177 (37%) fueron de hombres. La edad se registró en 3099 (97,4%) pacientes, con 555 (18%) de 20 años o menos, 885 (29%) de 21-25, 686 (22%) de 26-30, 413 (13%) de 31-35, 239 (8%) de 36-40 años, 159 (5%) de 41-45 años y 162 (5%) mayores de 45 años. El VHS-1 se asoció fuertemente con el sexo femenino y la edad más joven ($p < 0,0001$). Durante todo el período de estudio, se encontró VHS-1 en 751 (70%) de todos los hisopos positivos en mujeres menores de 25 años, 141 (41%) en hombres menores de 25 años, 413 (49%) en mujeres mayores de 25 años, y 182 (23%) en hombres mayores de 25 años. Este estudio también pone de manifiesto que los hisopos positivos debidos al VHS-1 pasaron de representar un 33% (187) en 1986 hasta un 56% (548) en 1998-2000 ($p < 0,0001$). Un aumento significativo en la proporción de aislamientos atribuibles al VHS-1 ocurrió en todos los subgrupos de edad y en ambos sexos.

Los resultados de nuestro estudio relativos al VHS-1 evidencian que el serotipo 1 del herpes simplex pasó de representar un 37,7% (49) de los diagnósticos de herpes genital en 2008 a suponer un 43% (55) en 2017. Siendo este aumento menos acentuado que en el estudio anteriormente descrito.

En nuestro estudio se demuestra que tanto el número como el porcentaje de infecciones genitales por VHS-1 habían aumentado, estando la infección genital por VHS-1 fuertemente asociada con edades más tempranas (<25 años) y con el sexo femenino.

Estratificando por situación laboral, en nuestro estudio se podrían asociar las conclusiones que relacionan el VHS-1 a grupos de menor edad:

- De los 284 pacientes (24,7%) con PCR positiva que eran estudiantes; 184 pacientes (64,8%) fueron VHS-1 positivos y 100 (35,2%) fueron VHS-2 positivos.
- En pacientes jubilados, VHS-2 fue el serotipo predominante. El 27,8% fue VHS-1 positivos, y el 72,2% fue positivo para el VHS-2.
- La asociación observada entre el VHS-1 y los grupos de menor edad no se mantuvo en grupos de edad más avanzada, donde el VHS-2 es el predominante en el grupo de 25-35 años y en mayores de 35 años.
- De los 519 pacientes (45,1%) diagnosticados con PCR positiva que pertenecen al grupo de edad entre 25-35 años, 214 pacientes (41,2%) fueron VHS-1 positivos y 305 (58,8%) fueron VHS-2 positivos.
- De los 372 pacientes (32,3%) diagnosticados con PCR positiva que pertenecen al grupo de edad de mayores de 35 años, 97 pacientes (26,1%) fueron VHS-1 positivos y 275 (73,9%) fueron VHS-2 positivos, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,0001$).

ORIENTACIÓN SEXUAL / LOCALIZACIÓN MUESTRA / NACIONALIDAD

Estratificando por orientación sexual, en ambos grupos de nuestro estudio fue más frecuente el VHS-2 que el VHS-1: heterosexuales (45,3% vs 54,7%) y homosexuales (25,5% vs 74,5%) respectivamente, siendo esta diferencia entre serotipos en el grupo de homosexuales estadísticamente significativa ($p < 0,0001$).

En concordancia con un estudio de Fanfair y cols. (14) que evaluaron 7293 pacientes de entre 19-49 años diagnosticados de herpes genital en Estados Unidos desde 1988 hasta 2010; el VHS-2 fue más frecuente en hombres que tienen sexo con otros hombres, así como en mujeres y pacientes no hispanicos de raza negra.

El predominio del VHS-2 en homosexuales frente al VHS-1 evidenciado por Fanfair y cols. (14) es concordante con nuestros resultados (74,5% vs 25,5%) siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,0001$).

El predominio del VHS-2 en mujeres reflejado en el estudio anteriormente citado es discordante con los resultados de nuestro estudio; donde el VHS-1 fue más frecuente en las mujeres que el VHS-2. Sin embargo, los resultados de los estudios de Löwhagen y cols. coinciden con los nuestros. (249,250).

Las conclusiones que se extraen referentes a los pacientes de raza negra en el estudio de Fanfair y cols. (14), no se han tenido en cuenta en nuestro estudio debido a la homogeneidad de nuestra población en términos de diversidad étnica.

En cambio, nuestro estudio sí tiene en consideración la nacionalidad de origen de los pacientes. De este modo, el VHS tipo 2 fue más frecuente en los provenientes del continente africano. Diecinueve pacientes (1,7%) con PCR positiva provenían del continente africano, de los cuales 3 pacientes (15,8%) fueron VHS-1 positivos y 16 (84,2%) fueron VHS-2 positivos. En cuanto a los 46 pacientes provenientes de otros países europeos (4%), 28 (60,9%) fueron VHS-1 positivos, y 18 (39,1%) fueron VHS-2 positivos, representando el único grupo de origen donde el VHS-1 fue más frecuente que el VHS-2, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,0001$).

Si se ajustan los resultados por localización anatómica de presentación del herpes genital, nuestro estudio demostró que 234 muestras de pacientes (20,3%) se obtuvieron de exudado cervical, de las cuales 134 muestras (57,3%) fueron positivas para VHS-1, y 100 muestras (42,7%) fueron positivas para VHS-2.

De las cinco muestras de pacientes (0,4%) obtenidas de exudado rectal, tres muestras (60%) fueron positivas para VHS-1, y dos (40%) para VHS-2.

El VHS-2 fue más frecuentemente aislado en muestras tomadas de úlcera genital en general así como en el exudado uretral de los varones. El VHS-1 se aisló más frecuentemente en muestras de exudado cervical y exudado rectal, no observándose diferencias estadísticamente significativas entre localizaciones. Este hecho estaría en consonancia con las diferencias anteriormente descritas entre serotipo del herpes genital y el sexo del paciente.

CLÍNICA

En lo relativo a la clínica del VHS-1 y VHS-2, la úlcera genital fue la lesión predominante no observándose diferencias en la localización entre serotipos (145). Este hecho se ve corroborado en la literatura (41) donde se concluye que no se observaron diferencias en las manifestaciones clínicas de VHS-1 genital versus la enfermedad genital de VHS-2.

En nuestro estudio la úlcera genital fue la presentación más frecuente, ya que 812 muestras de pacientes (70,6%) se obtuvieron de úlcera genital, de las cuales 490 muestras (60,3%) fueron positivas para VHS-2, y 322 muestras (39,7%) para VHS-1.

1.PRIMOINFECCIÓN

Según un estudio de Ryder y cols. (260) cuyo objetivo era describir la contribución del VHS-1 al primer episodio de herpes anogenital en mujeres heterosexuales jóvenes de 18 a 22 años de edad, blancos no hispanos y hombres que tienen sexo con hombres (HSH), la proporción de herpes anogenital del primer episodio debido al VHS-1 aumentó significativamente entre los HSH más jóvenes y las mujeres heterosexuales durante un período de quince años. El VHS-1 resultó ser causa más común de episodios iniciales de herpes genital.

Según Nieuwenhuis y cols. (261), quienes en un análisis retrospectivo, estudiaron la importancia del VHS-1 en la primoinfección de herpes genital, en 115 casos de herpes genital primario encontraron VHS-1 en el 52% y VHS-2 en el 48% de los casos.

Según Slomka y cols. (262) en un estudio realizado en 194 pacientes (126 mujeres, 68 hombres) que presentaron úlceras genitales o síntomas que sugirieron infección por herpes genital, demostraron que la infección genital por VHS-1 se detectó en más infecciones del primer episodio (40,3%) que entre las infecciones recidivantes (22,2%).

Los resultados de nuestro estudio concuerdan con los tres estudios anteriormente citados en cuanto a que la primoinfección fue más frecuentemente causada por el VHS-1: De los 835 pacientes (72,6%) diagnosticados de primoinfección por herpes genital, 422 pacientes (50,5%) eran VHS-1 positivos y 413 pacientes (49,5%) fueron VHS-2 positivos. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p > 0,05$).

2. RECIDIVA

Según un estudio de cohorte de pacientes con infección genital primaria probada por VHS-1 realizado por Engelberg y cols. (3), cuyo objetivo era examinar el curso clínico de la infección genital por VHS-1, sus resultados mostraron que en el primer año después de la infección inicial, las tasas de recidivas sintomáticas de la infección genital por VHS-1 fueron del 20% al 50%, mientras que las tasas de recidivas sintomáticas de las infecciones genitales por VHS-2 fueron del 70% al 90%. La mediana del número de recidivas sintomáticas es 1,3 y 4,0, respectivamente. Sin embargo, hasta el 20% de los pacientes tuvieron diez o más recidivas en el primer año después de la infección inicial por VHS-2. Las recidivas del herpes genital se volvieron menos frecuentes con el tiempo, pero continuaron en muchos pacientes durante más de diez años. Concluyeron que las reactivaciones sintomáticas fueron menos frecuentes con la infección genital por VHS-1 que con la infección genital por VHS-2.

En otro estudio realizado por Reeves y cols. (263) cuyo objetivo era definir los factores de riesgo asociados con la infección recurrente por el virus del herpes simplex genital causada por el herpesvirus tipo 1 o 2 (VHS-1 o VHS-2), se estudió prospectivamente a 137 pacientes con un primer episodio sintomático de la enfermedad y 87 con un episodio recidivante. Como resultado, durante el seguimiento de los pacientes con el primer episodio, sólo el 14% de las infecciones por VHS-1 recidivaron, en comparación con el 60% de las infecciones por VHS-2.

En cuanto a las recidivas, nuestro estudio no tuvo por objetivo analizar la clínica o el número de recurrencias por paciente, pero si estratificar las recidivas por serotipo de VHS; siendo nuestros resultados concordantes con el estudio de Engelberg y cols (5). De los 315 pacientes (27,4%) diagnosticados como herpes genital recidivante, 76 (24,1%) eran VHS-1 positivos y 239 (75,9%) fueron VHS-2 positivos. Las recidivas se asociaron al VHS tipo 2 existiendo una diferencia estadísticamente significativa $p = 0,002$. Este hecho estaría en consonancia con lo desprendido de la bibliografía donde se afirma que en cuanto a las tasas de recidivas; el VHS-2 es el serotipo más prevalente causante del herpes genital recidivante (3,263).

PROPAGACIÓN VIRAL / NÚMERO DE PAREJAS DIFERENTES

Un estudio prospectivo realizado por Tronstein y cols (264) cuyo objetivo era evaluar la diseminación genital por VHS entre individuos con infección por VHS-2 sintomática y VHS-2 asintomática en pacientes inmunocompetentes; demostraron que el VHS se eliminó con más frecuencia en las 410 personas sintomáticas en comparación con las 88 asintomáticas (20% versus 10% de los días).

Wald y cols (265) estudiaron prospectivamente el curso clínico y virológico del herpes genital en 110 mujeres y obtuvieron como resultados, durante una mediana de seguimiento de 105 días, una excreción subclínica del virus se demostró en 36 de 65 mujeres (55%) con VHS-2, en 16 de 31 mujeres (52%) con VHS tipo VHS-1 y VHS-2, y en 4 de 14 mujeres (29%) con solo VHS-1.

Según Koelle y cols (266) en un estudio de cohortes con seguimiento durante una mediana de 63 semanas, la detección asintomática se obtuvo entre el 11,9%, el 18,3% y el 22,9% de las mujeres con primoinfección VHS-1, primoinfección VHS-2 y VHS-2 recidivante, respectivamente. Concluye que el herpes simplex genital asintomático causado por el VHS-2 era más común que el causado por el VHS-1 y que la transmisión genital asintomática ocurría con mayor frecuencia durante los primeros 3 meses después de la primoinfección por VHS-2 que durante los períodos posteriores. Los pacientes infectados por VHS-2 deben ser informados de esta alta tasa temprana de propagación asintomática y de transmisión potencial a sus parejas sexuales.

Estos resultados concuerdan con los obtenidos en nuestro estudio, donde la propagación del herpes genital fue valorada según la presencia o ausencia de clínica compatible en la pareja habitual del paciente diagnosticado de herpes genital. 279 pacientes (24,3%) con PCR positiva afirmaban que su pareja tenía síntomas en área genital, de los cuales 137 pacientes (49,1%) fueron VHS-1 positivos y 142 (50,9%) fueron VHS-2 positivos, por tanto, las parejas de los pacientes diagnosticados de herpes genital VHS tipo 2 presentaban clínica con una frecuencia discretamente mayor que los infectados por el VHS tipo 1. No obstante, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($p > 0,05$) Así de 867 pacientes (75,4%) con PCR positiva que afirmaban que su pareja no tenía síntomas, de los cuales 361 pacientes (41,6%) fueron VHS-1 positivos y 506 pacientes (58,4%) VHS-2 positivos, no muestran diferencias estadísticamente significativas.

Lo anterior, apoyaría la afirmación de que la propagación asintomática del herpes genital sería más frecuente en el VHS tipo 2.

Nuestro estudio coincide en las evidencia indicadas en la bibliografía (264–266) que afirman que las infecciones genitales primarias por VHS-2 se han relacionado con una propagación viral asintomática más frecuente y prolongada del tracto genitourinario en comparación con las infecciones por VHS-1. Las recidivas son más frecuentes a su vez en pacientes inmunodeprimidos, aspecto que no se ha tenido en consideración en nuestro estudio.

Alrededor del 52% de los pacientes afirmaron tener más de una pareja en el último año. En los pacientes con una relación en el último año no hubo diferencias entre VHS-1 y VHS-2 (44,8%, 55,2%) respectivamente.

Sin embargo, se observó una tendencia creciente en los casos de VHS-2 según aumenta el número de parejas anuales, pasando de un 47,0% en pacientes con dos parejas/año hasta un 80% en pacientes con más de 20 parejas/año. Esta relación coincide con diversos estudios donde se sugiere un mayor número de parejas sexuales como factor de riesgo para el virus VHS-2 (261).

En el VHS-1 se observó una tendencia decreciente según aumentaban el número de parejas/año, de un 52,0% en pacientes con dos parejas por año hasta un 19,4% en aquellos con más de 20 parejas/año. Ambas diferencias son estadísticamente significativas ($p < 0,05$). Esta relación entre el VHS-1 y el VHS-2 y el número de parejas anuales se mantuvo constante en la estratificación por número de parejas mensuales.

En cuanto al contacto sospechoso de la transmisión del herpes genital, los pacientes que sospechaban de su pareja habitual, no mostraron diferencias significativas entre el VHS-1 y el VHS-2 (48,5%, 51,5 %) respectivamente. Sin embargo, en aquellos pacientes que sospechaban de un contacto esporádico, se observaron diferencias estadísticamente significativas a favor del VHS-2 (71%, 28%). Lo anterior podría ir en concordancia con el aumento de la frecuencia del VHS-2 cuanto mayor sea el número de parejas sexuales.

DIAGNÓSTICO DEL EPISODIO

La confirmación de laboratorio del diagnóstico clínico es muy recomendable por diversas razones:

1. Las lesiones pueden ser discretas o atípicas, por lo que el diagnóstico clínico puede no ser fiable.
2. Se debe hacer una distinción entre la infección por VHS-1 y VHS-2 para que pueda iniciarse un tratamiento precoz así como prever la historia natural y el pronóstico de la infección.
3. Estaría justificado un diagnóstico definitivo dadas las implicaciones sociales y psico-sexuales del herpes genital.
4. Un diagnóstico clínico incorrecto sin confirmación de laboratorio podría llevar a años de tratamiento antiviral innecesario.
5. En las mujeres en edad fértil, el diagnóstico de herpes genital tendría serias implicaciones en caso de embarazo.

El cultivo viral fue en el pasado la prueba de referencia aceptada, pero era lenta y relativamente insensible en pacientes con lesiones que hubieran evolucionado más allá de la etapa ulcerativa. En muchos laboratorios clínicos, los ensayos de amplificación de ácidos nucleicos (PCR) han reemplazado al cultivo viral.

La mayor sensibilidad de la PCR del VHS en comparación con el cultivo viral se puede ilustrar mediante las siguientes conclusiones de diferentes estudios:

1. El estudio de Ramaswamy y cols. (147) cuyo objetivo fue evaluar la posibilidad de reemplazar el cultivo de VHS por la PCR del VHS para el diagnóstico de herpes genital en entornos que atienden a grandes poblaciones de pacientes con clínica genitourinaria, mostró los siguientes resultados:

1.1. Se detectó VHS en 79/233 (34%) muestras por cultivo de virus y 132/233 (57%) muestras por PCR.

1.2. La PCR incrementó significativamente la detección de VHS en presentaciones tanto tempranas (<5 días) como tardías (aproximadamente 5 días) y tanto en primoinfecciones como en recidivas herpéticas.

1.3. Sus conclusiones fueron que la PCR en tiempo real era un método altamente reproducible, rápido y eficiente para la detección de VHS en muestras genitales. Su implementación sería factible en entornos diagnósticos rutinarios.

2. En un ensayo clínico aleatorizado realizado por Gupta y cols. (133) que compararon valaciclovir, aciclovir y placebo para la supresión de la propagación del VHS en el tracto genital, tanto la tasa de propagación de VHS en úlceras genitales (87% versus 47% de los días) como la tasa de propagación en pacientes asintomáticos (27% versus 7% de los días) fueron significativamente más altas con la PCR que con el cultivo del VHS.

3. Según un estudio de Cone y cols. (267) que investigaron la prevalencia y el nivel del virus del herpes simplex genital en mujeres en el momento del parto, concluyó que los niveles de ADN del VHS con las pruebas de PCR fueron 250 veces más altos que en las muestras con cultivo positivo, evidenciándose su alta sensibilidad.

4. En cuanto al estudio de Filén y cols. (268) cuyo objetivo fue comparar la reacción cuantitativa en cadena de la polimerasa en tiempo real (qPCR) con el cultivo de virus para el diagnóstico de VHS-1 y VHS-2 genital, evidenciaron que la PCR en tiempo real era un método sensible para diagnosticar el herpes genital, aumentando la tasa de detección en un 27% en comparación con el cultivo de virus.

5. Sen y Barton (145) demostraron lo mismo que los estudios anteriores mediante la comparación de la PCR anidada y el cultivo de virus para el diagnóstico de la infección genital por el VHS, donde se ponía de manifiesto la superioridad en el diagnóstico por PCR.

En nuestro estudio, el diagnóstico clínico según criterio de facultativo fue complementado con la realización de la PCR del VHS en 1032 pacientes de un total de 1626, suponiendo un 63% de los pacientes diagnosticados por PCR. Como hemos indicado antes, fue así porque la prueba de PCR no comenzó a emplearse en el Servicio de Microbiología del Hospital Universitario Virgen de Valme para el diagnóstico de herpes genital hasta febrero de 2008.

MÉTODO ANTICONCEPTIVO

En nuestra población el método anticonceptivo principal utilizado fue el preservativo (46,3% de los pacientes) seguido de los métodos hormonales como los anticonceptivos orales y dispositivo intrauterino DIU (22,5%). Un 21,9% reconocía no utilizar método anticonceptivo.

Según un estudio de Martin y cols. (269) concluyeron que el uso de preservativo reduce el riesgo de transmisión de VHS de una pareja infectada a una pareja susceptible en aproximadamente un 30%, debiendo recomendarse rutinariamente. El preservativo es más efectivos para prevenir la transmisión de VHS de hombres a mujeres que de mujeres a hombres.

El uso constante del preservativo puede disminuir el riesgo de transmisión del VHS-2 a una pareja no infectada hasta en un 96%, y es más efectivo para prevenir la transmisión de hombres a mujeres (213,214,270,271).

Sin embargo, se debe informar a los pacientes que la transmisión del VHS-2 sigue siendo una posibilidad, incluso con el uso constante de preservativo debido a la eliminación del virus de la mucosa no protegida por éste, del VHS-1 por contacto oral-genital sin protección debido a la transmisión subclínica de VHS-1 desde la cavidad oral (261).

Este hecho pone de manifiesto la necesidad de educar a los jóvenes con respecto al potencial de transmisión oral-labial a genital de VHS-1.

En cuanto al uso de métodos hormonales y DIU, en nuestro estudio observamos una diferencia estadísticamente significativa entre el VHS tipo 1 (143 pacientes) y tipo 2 (119 pacientes), siendo el VHS tipo 1 el predominante en este grupo. A su vez, en pacientes usuarios de métodos hormonales el VHS tipo 1 fue más frecuente (54,6%) que el VHS tipo 2 (45,4%). Esta diferencia podría relacionarse con el hallazgo de que el exudado cervical fue la única localización donde el VHS tipo 1 fue más frecuente que el VHS tipo 2 en nuestra población.

De los 234 pacientes diagnosticados por estudio del exudado cervical, 57,3% correspondieron a VHS-1 y 42,7% al VHS tipo 2; relación (1,3) siguiendo una relación VHS tipo 1/ VHS tipo 2 similar a la objetivada en el sexo femenino (51,5% VHS-1 vs 48,5% VHS-2 relación 1,03) Lo anterior estaría en consonancia con el predominio del VHS tipo 1 en la mujer frente al varón descritos con anterioridad.

ITS CONCOMITANTE

En nuestro estudio del total de los 1676 pacientes diagnosticados de herpes genital, 1195 (71,3%) fueron diagnosticados de herpes genital sin enfermedad asociada y 481 (28,7%) asociaron otra enfermedad no conocida con anterioridad. De ellos, 283 pacientes fueron diagnosticados además de herpes genital de tricomoniasis, chlamydia, gonococo, vulvovaginitis por *Candida*, vaginosis bacteriana, o balanitis candidiasica, 96 pacientes de VPH y condilomas, 34 de sífilis, otros diagnósticos (venerofobia, liquen, ascabiosis, eccema, ASCUS y displasia cervical leve) se diagnosticaron en 42 pacientes, y 26 de SIDA.

Del total de pacientes, 1232 (73,5%) no habían padecido una ITS previamente, y 444 (26,5%) pacientes si tenían antecedentes personales de haber padecido una ITS previa.

En los pacientes que habían sido diagnosticados de una ITS previa, el herpes genital fue más frecuente según aumentaba la edad, siendo más diagnosticado en mayores de 35 años (41,9%); sin embargo en pacientes sin ITS previa el grupo de edad más frecuente fue de 26-35 años (44,2%) y menor en los mayores de 35 años (35,7%), encontrándose esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$). Se deduce de este resultado que el herpes genital predomina como una infección de transmisión sexual que afecta predominantemente a pacientes de edad comprendida entre 26-35 años sin ITS previas.

VHS Y RIESGO DE TRANSMISIÓN VIH-1

La úlcera genital del virus herpes simplex tipo 2 se ha relacionado con un mayor riesgo de contraer la infección por VIH-1 en regiones con altas tasas de seroprevalencia de infección por VHS-2 (20,272–278).

En nuestro estudio se diagnosticaron 34 pacientes VIH positivos de 1676 pacientes asociados a herpes genital de diagnóstico reciente, suponiendo una incidencia de 2%. Del total de pacientes con VIH (35), el 73% se asocia a infección por VHS-2 (25 pacientes) y el 26% a infección por VHS-1 (10 pacientes). Por tanto, la incidencia de pacientes que asociaban infección por VIH y VHS-2 fue de 1,6 por año.

Según el análisis anual del Centro de ITS de Sevilla (244), la incidencia de VIH en la población que acudió a este centro en el año 2017 fue de 0,4%. Por tanto, siendo en nuestra población 2%; calculándose un RR: $le(0,02) / lo(0,004) = 5$; es decir, el riesgo de padecer VIH fue 5 veces superior en pacientes que asocian herpes genital (VHS-1-VHS-2) que en la población total atendida en el Centro de ITS. Estratificando por tipo de virus herpes, fue para el VHS-2 (RR= $le(0,016) / lo(0,04) = 4$), y para el VHS-1 (RR= $le(0,04) / lo(0,04) = 1$).

En un metanálisis realizado por Freeman y cols. (118) dónde se seleccionaron 18 estudios en los que evidenciaron que la infección prevalente por VHS-2 se asociaba con un riesgo 3 veces mayor de adquisición del VIH entre hombres y mujeres en la población general.

De los 18 estudios elegibles, la seropositividad al VHS-2 fue un factor de riesgo estadísticamente significativo para la adquisición del VIH en estudios de población general en hombres [resumen ajustado RR, 2,7; Intervalo de confianza (IC) del 95%, 1,9-3,9] y mujeres (RR, 3,1; IC 95%, 1,7-5,6), y entre hombres que tienen sexo con hombres (RR, 1,7; IC 95%, 1,2-2,4).

Los resultados de nuestro estudio muestran un RR más elevado que los dos estudios anteriormente citados. Una posible explicación sería que éstos estudiaron el VHS-2 y VIH en pacientes de una población general, y nuestro estudio en población que acuden a Centros de ITS; pudiendo existir un sesgo de selección en estos últimos.

Estudios posteriores (272,276,279) han subrayado la importancia relativa de la infección reciente por VHS, en comparación con la infección remota por VHS, como un factor de riesgo para la adquisición del VIH.

En un estudio sero-epidemiológico realizado en la India por Reynolds y cols. (272) una cohorte de 2732 pacientes seronegativos al VIH (17% de mujeres) seguidos de infecciones de transmisión sexual (ITS), y clínica del tracto reproductivo, se sometieron a una prueba de detección de anticuerpos contra el VHS-2 al inicio del estudio y se siguieron prospectivamente para evaluar la seroconversión a VIH-1 y VHS-2.

La prevalencia de VHS-2 en el momento de la inscripción fue del 43%, casi la mitad de los cuales no informaron antecedentes de enfermedad de úlcera genital. Los siguientes hallazgos se observaron durante el seguimiento:

Los índices de riesgo ajustados para la infección por el VIH fueron 1,67 para la infección por VHS-2 al ingreso al estudio, 1,92 para la infección por VHS-2 incidente remoto y 3,81 para la infección por VHS-2 incidente reciente.

Estos resultados no difieren de los de nuestro estudio, presentado un riesgo relativo cercano 3,81 vs 4. Esta diferencia podría ser explicada porque en la población del estudio de Reynolds y cols (272) la infección por VHS tipo 2 podría llegar a desarrollar un herpes genital sintomático o asintomático, el cual podría no diagnosticarse. En nuestro estudio el diagnóstico de VIH se realizó en el mismo tiempo que se diagnosticó de herpes genital sintomático (93%), el cual se asociaba úlcera genital (71,4%), y coincidiría con el grupo de infección reciente, siendo ésta la más relacionada con la transmisión del VIH. Por ello, se deduciría que el diagnóstico de herpes genital sintomático, confirmado por métodos de laboratorio, se podría asociar con un mayor riesgo de contraer infección por VIH que la seroprevalencia aislada del VHS tipo 2 en pacientes asintomáticos.

Esta explicación se corroboraría en relación a los mecanismos que pueden ser importantes para el aumento en la transmisión del VIH-1 asociada con la actividad sexual en pacientes con infección por VHS-2:

- Las úlceras genitales por VHS-2 sintomáticas causan con frecuencia inflamación local y alteración de la mucosa en el tracto genital, lo que puede facilitar la entrada del VIH-1 durante la exposición a fluidos genitales infectados por el VIH (138).

- Las úlceras genitales por VHS-2 aumentan selectivamente el reclutamiento local de células CD4 positivas, que pueden servir como dianas para la unión del VIH-1 en el tejido de la mucosa (136,280).

TRANSMISIÓN DE LA INFECCIÓN Y PAREJA SEXUAL

En nuestro estudio, 370 pacientes afirmaban que sus parejas asociaban síntomas compatibles de herpes genital (22,1%) y 1299 que sus parejas no asociaban síntomas (77,5%).

Varios estudios (27,281) han evaluado el riesgo de transmisión sexual del herpes genital de pacientes con enfermedad genital recidivante del virus herpes simplex a parejas susceptibles. En un trabajo de Mertz y cols. (27), se evaluaron 144 parejas heterosexuales, en las que la pareja fuente tenía VHS genital recurrente sintomático, durante una mediana de 334 días, para el desarrollo de infección por VHS confirmada por cultivo o anticuerpos específicos para el tipo en la pareja susceptible.

Su conclusión fue que la transmisión de VHS genital documentada en 14 parejas (10%) tuvo un riesgo mayor en las parejas de origen masculino que femenino (17% versus 4%).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

1. ACICLOVIR

El aciclovir, el valaciclovir y el famciclovir son terapias efectivas para el herpes genital causado por el VHS-1 o VHS-2, aunque la mayoría de los datos de eficacia publicados se relacionan con el VHS-2. Estos fármacos antivirales tienen excelentes perfiles de seguridad y rara vez causan interacciones medicamentosas o reacciones alérgicas. Como la eficacia es generalmente similar, la selección de un medicamento específico se basa en la conveniencia de la administración, el coste y la preferencia del médico prescriptor (282).

Si el precio del fármaco resultase un problema, el aciclovir es generalmente de menor precio que el resto, aunque requiera una administración más frecuente y una duración más prolongada de tratamiento. Algunos pacientes pueden preferir una dosis diaria menos frecuente y una duración más prolongada de tratamiento, mientras que otros prefieren un tratamiento más corto. Las preferencias del paciente deben ser tenidas en consideración a la hora de elegir entre un fármaco u otro.

El uso de aciclovir intravenoso debe restringirse a cuando las manifestaciones del herpes genital sean especialmente graves, estén acompañadas de complicaciones, y/o el estado del paciente requiera un tratamiento hospitalario inmediato, especialmente en pacientes inmunodeprimidos (12).

La terapia antiviral tópica para el herpes genital es menos efectiva que la terapia sistémica y no se recomienda (282).

La infección primaria por VHS puede causar una enfermedad clínica prolongada con ulceraciones genitales importantes. Por lo tanto, todos los pacientes con un episodio primario sospechoso de VHS deben ser tratados con terapia antiviral (283).

Cernik y cols. (283) en una revisión basada en la evidencia sobre tratamiento de las infecciones por herpes simplex, consideran que el inicio de la terapia antiviral oral dentro de las 72 horas posteriores a la aparición de la lesión puede disminuir la duración y la gravedad de la enfermedad de días a semanas. Además, la terapia antiviral puede disminuir el riesgo de infección primaria complicada como meningitis o radiculitis sacra (284). Este hecho va en consonancia con un ensayo clínico anterior realizado por Bryson y cols. (164) en 1983 donde concluyeron que la duración total y la gravedad de los síntomas clínicos (como dolor, adenopatía, disuria y malestar general) se redujeron significativamente con el aciclovir en hombres y mujeres al tercer y cuarto día, respectivamente ($P \leq 0,025$), en comparación con placebo.

Mertz y cols. (162) llegaron a conclusiones similares que los dos estudios anteriormente citados añadiendo que el tratamiento con aciclovir oral del herpes genital primario del primer episodio reduce la duración de la diseminación viral y los síntomas y acelera la curación, sin embargo, no parece influir en las recidivas genitales posteriores.

Reichman y cols. (175) realizaron un ensayo clínico sobre el tratamiento de las infecciones recidivantes por herpes simplex genital con aciclovir oral. En comparación con el placebo, aciclovir acorta modestamente el tiempo hasta la formación de costras y la cicatrización de las lesiones, así como también disminuye la duración de la eliminación del virus.

En consonancia con el estudio anterior, Wald y cols. (285) en un trabajo donde se estudió el régimen de dos días de aciclovir para el tratamiento de la infección recidivante del VHS-2, se evidenció que en comparación con el placebo, el aciclovir se asoció con una curación más rápida de las lesiones (cuatro vs seis días) y una menor duración de la propagación viral (25 vs 59 horas). La terapia con aciclovir también se asoció con una mayor proporción de episodios de herpes genitales clínicos abortados, es decir, aquellas lesiones que nunca progresaron más allá de una pápula.

En nuestra población, el aciclovir 200 mg se prescribió en 1093 pacientes (65,2%) seguido del famciclovir 125-250 mg en 407 pacientes (24,3%).

Este hecho se relaciona con la mayor experiencia clínica de los facultativos con aciclovir y su menor coste manteniendo la misma efectividad que famciclovir y valaciclovir. No se necesitó el empleo de aciclovir intravenoso debido al perfil ambulatorio de los pacientes, y no se consideró la opción tópica por desaconsejarse. Así mismo, no se prescribió tratamiento farmacológico a 146 pacientes (8,7%) de los pacientes diagnosticados de herpes genital.

Cualquiera de los tres agentes disponibles se puede usar en esta configuración, ya que todos parecen ser igualmente efectivos (12,163,286–288).

2. VALACICLOVIR / FAMCICLOVIR

El valaciclovir se administra con menos frecuencia que los otros dos fármacos. La duración habitual del tratamiento es de 7 a 10 días. En nuestro estudio, valaciclovir fue el antiviral menos utilizado, siendo solo prescrito en 30 pacientes (1,8%).

Se han realizado pocas comparaciones directas de fármaco a fármaco para el tratamiento del VHS recurrente.

Bodsworth y cols. (289) en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, compararon Valaciclovir versus aciclovir en el tratamiento iniciado por el paciente del herpes genital recurrente. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en las variables duración de todos los signos y síntomas, incluida la curación de lesiones y el dolor.

En contraposición al estudio anteriormente citado, en el que no se evidenciaron diferencias relevantes en cuanto a los tratamientos del herpes genital recurrente, un estudio de Wald y cols. (166), evaluó la eficacia comparativa de famciclovir y valaciclovir para la supresión del herpes genital recurrente y la eliminación viral. Sus resultados sugerían un aumento moderado de la eficacia con valaciclovir en comparación con famciclovir.

En cuanto al famciclovir, Corey y cols. (240) realizaron un estudio cuyo objetivo fue comparar la actualización de las terapias episódicas y de prevención de corta duración para el herpes genital, concluyendo que, en comparación con el placebo, cada dosis de famciclovir produjo una aceleración significativa en la curación cutánea, la resolución de los síntomas (aproximadamente en un día) y el cese de la propagación viral (en aproximadamente dos días). No hubo diferencias respecto a la cicatrización de la lesión entre los brazos de dosificación de famciclovir.

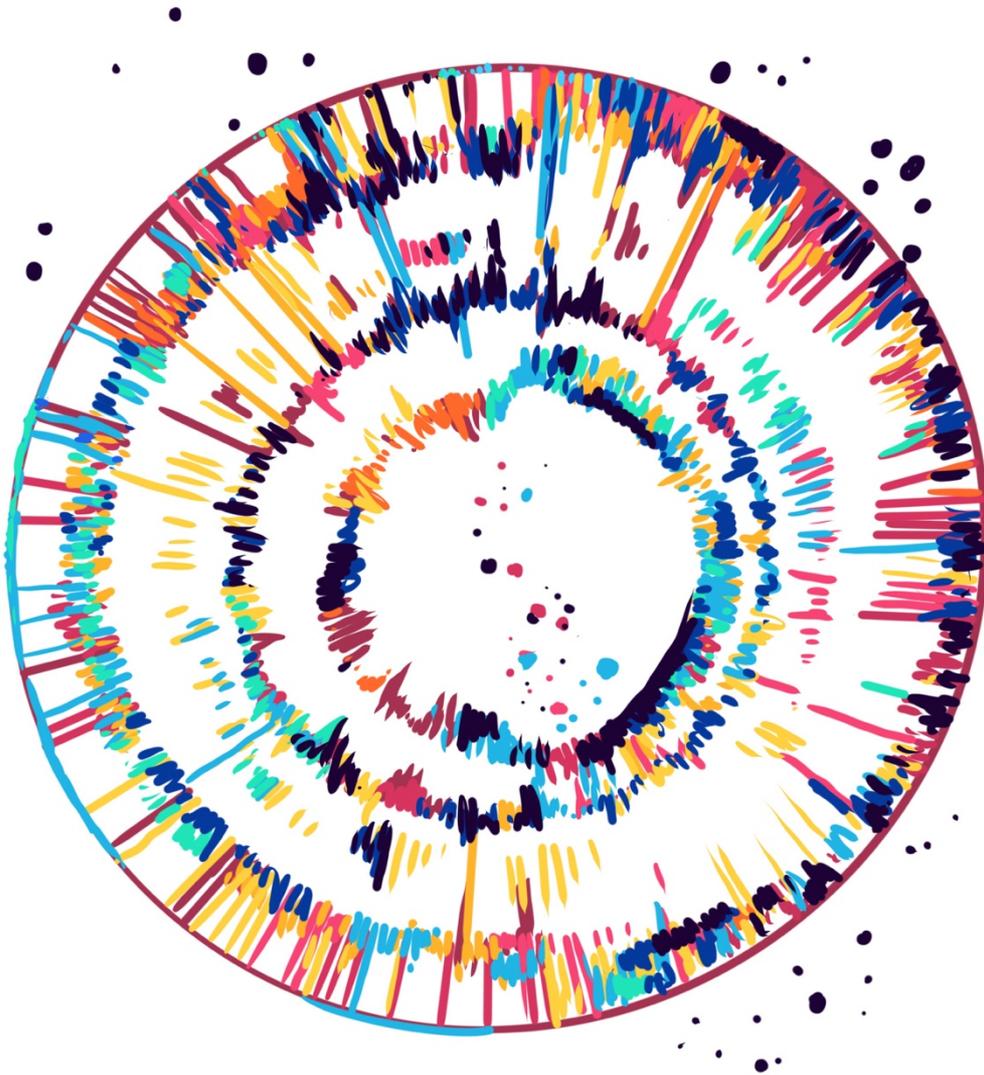
En nuestro estudio no se ha tenido en cuenta las diferentes pautas de dosis de famciclovir (125 mg y 250 mg) debido a la ausencia de diferencias clínicas existentes entre ambas.

3. TERAPIA DE SUPRESIÓN

La terapia de supresión para el herpes genital recurrente implica la administración de una terapia crónica diaria, lo que reduce la eliminación de virus (189).

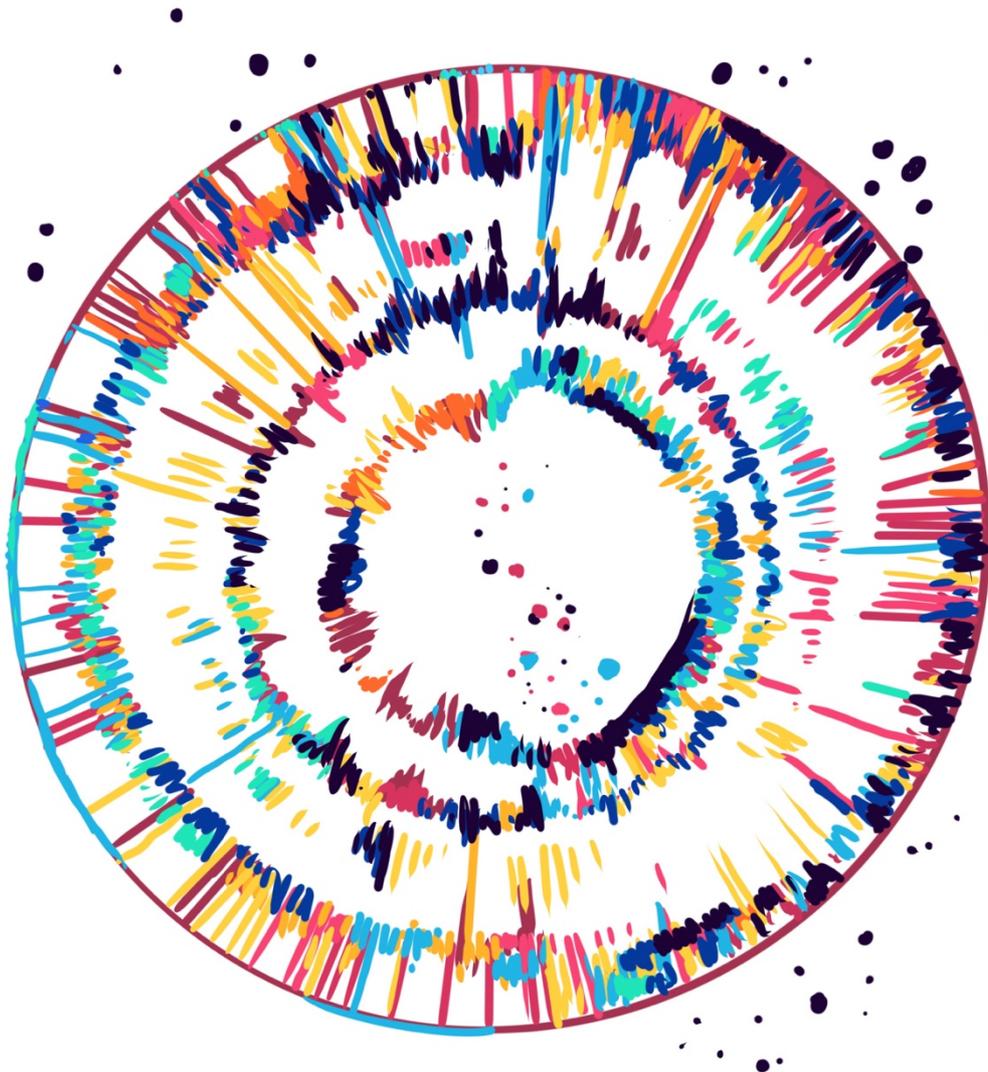
Los estudios han demostrado que aproximadamente la mitad de los pacientes que realizan terapia supresora permanecen sin recidivas, mientras que otros pacientes tienen una reducción significativa en la frecuencia de recurrencias (70% a 80%) (283,290). La terapia de supresión crónica es una alternativa terapéutica adecuada para aquellos pacientes que padecen seis o más episodios clínicos por año, o para aquellos que padecen ansiedad relacionada con las recidivas clínicas. La terapia de supresión también disminuye el riesgo de transmisión a una pareja sexual no infectada (189).

En nuestro estudio, no se han estudiado aquellos pacientes que hubieran realizado tratamiento supresor del herpes genital, a pesar de que la terapia supresiva sí se contempla entre las alternativas posibles de tratamiento de herpes genital ofertadas en el Centro de ITS de Sevilla. Este hecho podría deberse a las características del registro de pacientes en las bases de datos, donde éstos han sido considerados como episodios únicos de tratamiento, no especificándose duración del tratamiento para cada uno de los casos.



6. CONCLUSIONES

1. El VHS tipo 2 es el principal virus responsable del herpes genital; sin embargo, se evidencia un aumento en la prevalencia del herpes genital causado por VHS tipo 1 al mismo tiempo que se observa un descenso en la prevalencia del VHS tipo 2 desde 2008 hasta 2017.
2. Según la predicción de series temporales de este estudio, se prevé que el herpes genital, en general, mantenga una tendencia creciente de su prevalencia en los próximos años.
3. Se estima la prevalencia del VHS tipo 1 iguale a la del VHS tipo 2 hacia finales de 2019 y supere a ésta en el 2020, pasando a representar la primera causa de herpes genital.
4. Se demuestra un aumento del número de herpes genitales causados por VHS tipo 1 desde 2008 hasta 2017, siendo más frecuente que el VHS tipo 2 entre los 19 y 25 años y en el sexo femenino. Este hecho refleja una inversión de la proporción clásica entre el VHS tipo 1 y el VHS tipo 2.
5. El VHS-1 resultó ser más frecuente en episodios iniciales de herpes genital que el VHS tipo 2; sin embargo, el serotipo más prevalente causante del herpes genital recurrente fue el VHS tipo 2.
6. Las infecciones genitales primarias por VHS tipo 2 se han relacionado con una propagación viral asintomática, más frecuente y prolongada del tracto genitourinario, en comparación con las infecciones por VHS tipo 1.
7. El herpes genital predomina como una infección de transmisión sexual que afecta predominantemente a pacientes sin ITS previas y en edades comprendidas entre 26-35 años.
8. En los pacientes diagnosticados de herpes genital, el riesgo de padecer VIH fue 5 veces superior que en la población total atendida en el Centro de ITS.
9. El fármaco más empleado para el tratamiento del herpes genital sigue siendo el Aciclovir vía oral. Este hecho se relacionaría con la mayor experiencia clínica de los facultativos con Aciclovir y en su menor coste, manteniendo la misma eficacia que Famciclovir y Valaciclovir.



7. BIBLIOGRAFÍA

1. Parra-Sánchez M. Úlceras genitales por virus herpes simplex. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019;37(4):260-4.
2. Looker KJ, Magaret AS, May MT, Turner KME, Vickerman P, Gottlieb SL, et al. Global and Regional Estimates of Prevalent and Incident Herpes Simplex Virus Type 1 Infections in 2012. DeLuca NA, ed. *PLoS One*. 2015;10(10):e0140765.
3. Engelberg R, Carrell D, Krantz E, Corey L, Wald A. Natural History of Genital Herpes Simplex Virus Type 1 Infection. *Sex Transm Dis*. 2003;30(2):174–7.
4. Xu F, Sternberg MR, Kottiri BJ, McQuillan GM, Lee FK, Nahmias AJ, et al. Trends in herpes simplex virus type 1 and type 2 seroprevalence in the United States. *JAMA Dermatol*. 2006;296(8):964-73.
5. Gray E, Morgan J, Lindeman J. Herpes simplex type 1 versus Herpes simplex type 2 in anogenital herpes; a 10 year study from the Waikato region of New Zealand. *N Z Med J*. 2008;121(1271).
6. Looker KJ, Magaret AS, Turner KM, Vickerman P, Gottlieb SL, Newman LM. Global estimates of prevalent and incident herpes simplex virus type 2 infections in 2012. *PloS One*. 2015;10(1):e114989.
7. Mercer CH, Tanton C, Prah P, Erens B, Sonnenberg P, Clifton S, et al. Changes in sexual attitudes and lifestyles in Britain through the life course and over time: findings from the National Surveys of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal). *Lancet*. 2013;382(9907):1781–94.
8. McQuillan G, Kruszon-Moran D, Flagg EW, Paulose-Ram R. Prevalence of Herpes Simplex Virus Type 1 and Type 2 in Persons Aged 14-49: United States, 2015-2016. *NCHS Data Brief*. 2018;(304):1-8.
9. WHO Guidelines for the Treatment of Genital Herpes Simplex Virus [Internet]. Geneva: World Health Organization. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. 2016 [Citado 20 de mayo de 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK396232/>
10. Temmerman M. Se calcula que dos terceras partes de la población mundial menor de 50 años está infectada por el virus del herpes simple de tipo 1 [Internet]. WHO. 2015 [citado 4 de marzo de 2019]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/herpes/es/>
11. Virus del herpes simple [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2017 [Citado 3 abril de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus>
12. Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(RR-03):1-137.
13. Bradley H, Markowitz LE, Gibson T, McQuillan GM. Seroprevalence of Herpes Simplex Virus Types 1 and 2—United States, 1999–2010. *J Infect Dis*. 1 de febrero de 2014;209(3):325-33.
14. Fanfair RN, Zaidi A, Taylor LD, Xu F, Gottlieb S, Markowitz L. Trends in Seroprevalence of Herpes Simplex Virus Type 2 Among Non-Hispanic Blacks and Non-Hispanic Whites Aged 14 to 49 Years—United States, 1988 to 2010. *Sex Transm Dis*. 2013;40(11):860.

15. Navarro Ortega D, Navalpotro Rodriguez D, Fraile Santos O. Actualización en el diagnóstico del herpes genital. Control de Calidad del SEIMC. Servicio de Microbiología: Hospital Clínico Universitario de Valencia; 2005 ene p. 6.
16. Rodríguez Rodríguez M, Zamora Fuentes C. Plan Andaluz frente al VIH/sida y otras ITS 2010-2015. Sevilla: Consejería de Salud. Junta de Andalucía; 2010 p. 178. (PASIDA). Report No.: SE-530-2010.
17. Albrecht MA, Hirsch MS, McGovern BH. Epidemiology, clinical manifestations and diagnosis of genital herpes simplex virus infection. *UpToDate*. 2014;23.
18. Informe anual del Sistema de Información Microbiológica 2016. Sistema de Información Microbiológica Centro Nacional de Epidemiología Instituto de Salud Carlos III. 2017;76.
19. Pinninti SG, Kimberlin DW. Maternal and neonatal herpes simplex virus infections. *Am J Perinatol*. 2013;30(2):113-9.
20. Wald A, Link K. Risk of human immunodeficiency virus infection in herpes simplex virus type 2-seropositive persons: a meta-analysis. *J Infect Dis*. 2002;185(1):45-52.
21. Carrero Y, Callejas D, Estévez J, Gotera J, Núñez J, Atencio R, et al. Relación entre el herpes simple tipo 2 y las lesiones preinvasivas de cuello uterino. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2006;6.
22. Fife KH, Almekinder J, Ofner S. A comparison of one year of episodic or suppressive treatment of recurrent genital herpes with valacyclovir. *Sex Transm Dis*. 2007;34(5):297–301.
23. Beauman JG. Genital Herpes: A Review. *AFP*. 2005;72(8):1527-34.
24. Godowski PJ, Knipe DM. Transcriptional control of herpesvirus gene expression: gene functions required for positive and negative regulation. *PNAS*. 1986;83(2):256-60.
25. Hu L-F, Chen F, Zhen Q-F, Zhang Y-W, Luo Y, Zheng X, et al. Differences in the growth pattern and clinical course of EBV-LMP1 expressing and non-expressing nasopharyngeal carcinomas. *Eur J Cancer*. 1995;31(5):658-60.
26. Mertz GJ, Coombs RW, Ashley R, Jourden J, Remington M, Winter C, et al. Transmission of Genital Herpes in Couples with One Symptomatic and One Asymptomatic Partner: A Prospective Study. *J Infect Dis*. 1988;157(6):1169-77.
27. Mertz GJ, Benedetti J, Ashley R, Selke SA, Corey L. Risk Factors for the Sexual Transmission of Genital Herpes. *Ann Intern Med*. 1992;116(3):197-202
28. Whitley RJ, Roizman B. Herpes simplex virus infections. *Lancet*. 2001;357(9267):1513-8.
29. Kieff ED, Bachenheimer SL, Roizman B. Size, Composition, and Structure of the Deoxyribonucleic Acid of Herpes Simplex Virus Subtypes 1 and 2. *J Virol*. 1971;8(2):125-32.
30. Newcomb WW, Trus BL, Booy FP, Steven AC, Wall JS, Brown JC. Structure of the Herpes Simplex Virus Capsid Molecular Composition of the Pentons and the Triplexes. *J Mol Biol*. 1993;232(2):499-511.
31. Grünwald K, Desai P, Winkler DC, Heymann JB, Belnap DM, Baumeister W, et al. Three-Dimensional Structure of Herpes Simplex Virus from Cryo-Electron Tomography. *Science*. 2003;302(5649):1396-8.
32. Taylor TJ, Knipe DM. Proteomics of Herpes Simplex Virus Replication Compartments: Association of Cellular DNA Replication, Repair, Recombination, and Chromatin Remodeling Proteins with ICP8. *J Virol*. 2004;78(11):5856-66.
33. Smith JD, Harven E de. Herpes Simplex Virus and Human Cytomegalovirus

- Replication in WI-38 Cells I. Sequence of Viral Replication. *J Virol.* 1973;12(4):919-30.
34. Mettenleiter TC. Herpesvirus Assembly and Egress. *J Virol.* 2002;76(4):1537-47.
 35. Darlington RW, Moss LH. Herpesvirus Envelopment. *J Virol.* 1968;2(1):48-55.
 36. Whitley RJ, Kimberlin DW, Roizman B. Herpes simplex viruses. *Clin Infect Dis.* 1998;26(3):541-53; quiz 554-5.
 37. Gorfinkel IS, Aoki F, McNeil S, Dionne M, Shafran SD, Zickler P, et al. Seroprevalence of HSV-1 and HSV-2 antibodies in Canadian women screened for enrolment in a herpes simplex virus vaccine trial. *Int J STD AIDS.* 2013;24(5):345-9.
 38. Langenberg AGM, Corey L, Ashley RL, Leong WP, Straus SE. A Prospective Study of New Infections with Herpes Simplex Virus Type 1 and Type 2. *N Engl J Med.* 1999;341(19):1432-8.
 39. Brown ZA, Selke S, Zeh J, Kopelman J, Maslow A, Ashley RL, et al. The Acquisition of Herpes Simplex Virus during Pregnancy. *N Engl J Med.* 1997;337(8):509-16.
 40. Douglas RG, Couch RB. A Prospective Study of Chronic Herpes Simplex Virus Infection and Recurrent Herpes Labialis in Humans. *J Immunol.* 1970;104(2):289-95.
 41. Bernstein DI, Bellamy AR, Hook EW, Levin MJ, Wald A, Ewell MG, et al. Epidemiology, Clinical Presentation, and Antibody Response to Primary Infection With Herpes Simplex Virus Type 1 and Type 2 in Young Women. *Clin Infect Dis.* 2013;56(3):344-51.
 42. Van Velzen M, Jing L, Osterhaus ADME, Sette A, Koelle DM, Verjans GMGM. Local CD4 and CD8 T-Cell Reactivity to HSV-1 Antigens Documents Broad Viral Protein Expression and Immune Competence in Latently Infected Human Trigeminal Ganglia. *PLoS Pathog.* 2013;9(8).
 43. Freeman ML, Sheridan BS, Bonneau RH, Hendricks RL. Psychological Stress Compromises CD8+ T Cell Control of Latent Herpes Simplex Virus Type 1 Infections. *J Immunol.* 2007;179(1):322-8.
 44. Siegal FP, Lopez C, Hammer GS, Brown AE, Kornfeld SJ, Gold J, et al. Severe Acquired Immunodeficiency in Male Homosexuals, Manifested by Chronic Perianal Ulcerative Herpes Simplex Lesions. *N Engl J Med.* 1981;305(24):1439-44
 45. Mole L, Ripich S, Margolis D, Holodniy M. The Impact of Active Herpes Simplex Virus Infection on Human Immunodeficiency Virus Load. *J Infect Dis.* 1997;176(3):766-70.
 46. Van Griensven F, Thienkrua W, McNicholl J, Wimonasate W, Chaikummao S, Chonwattana W, et al. Evidence of an explosive epidemic of HIV infection in a cohort of men who have sex with men in Thailand. *AIDS.* 2013;27(5):825-32.
 47. Sucato G, Wald A, Wakabayashi E, Vieira J, Corey L. Evidence of latency and reactivation of both herpes simplex virus HSV-1 and HSV-2 in the genital region. *J Infect Dis.* 1998;177(4):1069-72.
 48. Camarena JJ, Nogueira JM. Diagnóstico serológico de las infecciones por los virus herpes simplex. Control de Calidad del SEIMC. Servicio de Microbiología: Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia; 1999 sept p. 4.
 49. Infecciones de transmisión sexual [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2019 [Citado 3 abril de 2019]. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-\(stis\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis))
 50. Ashley RL, Wald A. Genital Herpes: Review of the Epidemic and Potential Use of Type-Specific Serology. *Clin Microbiol Rev.* 1999;12(1):1-8.

51. Garland SM, Steben M. Genital herpes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014;28(7):1098-110.
52. Puhakka L, Sarvikivi E, Lappalainen M, Surcel H-M, Saxen H. Decrease in seroprevalence for herpesviruses among pregnant women in Finland: cross-sectional study of three time points 1992, 2002 and 2012. *Infect Dis (Lond).* 2016;48(5):406-10.
53. Sauerbrei A, Schmitt S, Scheper T, Brandstädt A, Saschenbrecker S, Motz M, et al. Seroprevalence of herpes simplex virus type 1 and type 2 in Thuringia, Germany, 1999 to 2006. *Euro Surveill.* 2011;16(44).
54. Peña KC, Adelson ME, Mordechai E, Blaho JA. Genital herpes simplex virus type 1 in women: detection in cervicovaginal specimens from gynecological practices in the United States. *J Clin Microbiol.* 2010;48(1):150-3.
55. Lafferty WE, Coombs RW, Benedetti J, Critchlow C, Corey L. Recurrences after oral and genital herpes simplex virus infection. Influence of site of infection and viral type. *N Engl J Med.* 1987;316(23):1444-9.
56. Paz-Bailey G, Ramaswamy M, Hawkes SJ, Geretti AM. Herpes simplex virus type 2: epidemiology and management options in developing countries. *Sex Transm Infect.* 2007;83(1):16-22.
57. Organization WH. Guidelines for the Management of Sexually Transmitted Infections. World Health Organization. 2003. 101 p.
58. Freeman EE, Orroth KK, White RG, Glynn JR, Bakker R, Boily M-C, et al. Proportion of new HIV infections attributable to herpes simplex 2 increases over time: simulations of the changing role of sexually transmitted infections in sub-Saharan African HIV epidemics. *Sex Transm Infect.* 2007;83(suppl 1):17-24.
59. Arora P, Nagelkerke NJ, Jha P. A systematic review and meta-analysis of risk factors for sexual transmission of HIV in India. *PloS One.* 2012;7(8):e44094.
60. Olmos-Olmos EM, Furman Rzonzew P, Torres Martínez BZ. Herpes genital FEPAFEM -Guías de Urgencias. Cap IV. 2007: 1079-82.
61. Brown ZA, Wald A, Morrow R, Selke S, Zeh J, Corey L. Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. *JAMA Dermatol.* 2003;289(2):203-9.
61. Brown EL, Gardella C, Malm G, Prober CG, Forsgren M, Krantz EM, et al. Effect of maternal herpes simplex virus (HSV) serostatus and HSV type on risk of neonatal herpes. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86(5):523-9.
62. Real Decreto 2210/1995. Creación de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. *Boletín Oficial del Estado.* Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1996.
63. Diario Oficial de la Unión Europea. L293. 2013;(56):48.
64. Revisión del Reglamento Sanitario Internacional (2005). *Boletín Oficial del Estado.* Madrid: Ministerio de Asuntos Exteriores y Cooperación; 2008.
65. Diario Oficial de la Unión Europea. L142. 2004;11.
66. Informe anual del Sistema de Información Microbiológica 2016. Sistema de Información Microbiológica Centro Nacional de Epidemiología Instituto de Salud Carlos III. 2017;76.
67. Corey L, Adams HG, Brown ZA, Holmes KK. Genital Herpes Simplex Virus Infections: Clinical Manifestations, Course, and Complications. *Ann Intern Med.* 1983;98(6):958-72.

68. Kimberlin DW, Rouse DJ. Genital Herpes. *N Engl J Med*. 2004;350(19):1970-7.
69. Benedetti J, Corey L, Ashley R. Recurrence Rates in Genital Herpes after Symptomatic First-Episode Infection. *Ann Intern Med*. 1994;121(11):847-54.
70. Asati DP, Singh S, Sharma VK, Tiwari S. Dermatoses misdiagnosed as deliberate injuries. *Med Sci Law*. 2012;52(4):198–204.
71. Xu F, Sternberg MR, Markowitz LE. Men Who Have Sex With Men in the United States: Demographic and Behavioral Characteristics and Prevalence of HIV and HSV-2 Infection: Results from National Health and Nutrition Examination Survey 2001–2006. *Sex Transm Dis*. 2010;1.
72. Wensing B, de Groot-Mijnes JF, Rothova A. Necrotizing and nonnecrotizing variants of herpetic uveitis with posterior segment involvement. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(4):403-8.
73. Murakami S, Yanagihara N. Bell Palsy and Herpes Simplex Virus. *Ann Intern Med*. 1996;125(8):698-9.
74. Steiner I, Benninger F. Manifestations of Herpes Virus Infections in the Nervous System. *Neurol Clin*. 2018;36(4):725-38.
75. Thomas P, Bhatia T, Gauba D, Wood J, Long C, Prasad K, et al. Exposure to herpes simplex virus, type 1 and reduced cognitive function. *J Psychiatr Res*. 2013;47(11):1680-5.
76. Pinna AD, Rakela J, Demetris AJ, Fung JJ. Five Cases of Fulminant Hepatitis Due to Herpes Simplex Virus in Adults. *Dig Dis Sci*. 2002;47(4):750-4.
77. Kaufman B, Gandhi SA, Louie E, Rizzi R, Illei P. Herpes Simplex Virus Hepatitis: Case Report and Review. *Clin Infect Dis*. 1997;24(3):334-8.
78. Mancao MY, Sindel LJ, Richardson PH, Silver FM. Herpetic croup: two case reports and a review of the literature. *Acta Paediatr*. 1996;85(1):118-20.
79. Kimberlin DW. Neonatal Herpes Simplex Infection. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17(1):1-13.
80. Kimberlin DW, Lakeman FD, Arvin AM, Prober CG, Corey L, Powell DA, et al. Application of the Polymerase Chain Reaction to the Diagnosis and Management of Neonatal Herpes Simplex Virus Disease. *J Infect Dis*. 1996;174(6):1162-7.
81. Brown ZA, Benedetti J, Ashley R, Burchett S, Selke S, Berry S, et al. Neonatal herpes simplex virus infection in relation to asymptomatic maternal infection at the time of labor. *N Engl J Med*. 1991;324(18):1247–52.
82. Kimberlin DW, Lin C-Y, Jacobs RF, Powell DA, Corey L, Gruber WC, et al. Safety and Efficacy of High-Dose Intravenous Acyclovir in the Management of Neonatal Herpes Simplex Virus Infections. *Pediatrics*. 2001;108(2):230-8.
83. Kimberlin DW, Lin C-Y, Jacobs RF, Powell DA, Frenkel LM, Gruber WC, et al. Natural History of Neonatal Herpes Simplex Virus Infections in the Acyclovir Era. *Pediatrics*. 2001;108(2):223-9.
84. Baldwin S, Whitley RJ. Intrauterine herpes simplex virus infection. *Teratology*. 1989;39(1):1-10.
85. Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, editors. *American Academy of Pediatrics. Red book: 2006 report of the Committee on Infectious Diseases*. 27. Elk Grove Village, IL: 2006.

86. Vonka V, Kaňka J, Jelínek J, Šubrt I, Suchánek A, Havránková A, et al. Prospective study on the relationship between cervical neoplasia and herpes simplex type-2 virus. I. Epidemiological characteristics. *Int J Cancer*. 1984;33(1):49-60.
87. Smith JS, Herrero R, Bosetti C, Muñoz N, Bosch FX, Eluf-Neto J, et al. Herpes Simplex Virus-2 as a Human Papillomavirus Cofactor in the Etiology of Invasive Cervical Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(21):1604-13.
88. Cowan FM, Johnson AM, Ashley R, Corey L, Mindel A. Antibody to herpes simplex virus type 2 as serological marker of sexual lifestyle in populations. *BMJ*. 1994;309(6965):1325–9.
89. Schomogyi M, Wald A, Corey L. Herpes simplex virus-2 infection: An emerging disease?. *Infect Dis Clin North Am*. 1998;12(1):47-61.
90. York IA, Roop C, Andrews DW, Riddell SR, Graham FL, Johnson DC. A cytosolic herpes simplex virus protein inhibits antigen presentation to CD8+ T lymphocytes. *Cell J*. 1994;77(4):525–35.
91. Paludan SR, Malmgaard L, Ellermann-Eriksen S, Boscá L, Mogensen SC. Interferon (IFN)-gamma and Herpes simplex virus/tumor necrosis factor-alpha synergistically induce nitric oxide synthase 2 in macrophages through cooperative action of nuclear factor-kappa B and IFN regulatory factor-1. *Eur Cytokine Netw*. 2000;12(2):297–308.
92. Hara Y, Kimoto T, Okuno Y, Minekawa Y. Effect of herpes simplex virus on the DNA of human papillomavirus 18. *J Med Virol*. 1997;53(1):4–12.
93. Porras TB. Contribution of herpes simplex virus type 2 in the acquisition of human papillomavirus infection. [Tesis doctoral]. Los Angeles: Keck School of Medicine, University of Southern California; 2015.
94. Cao S, Gan Y, Dong X, Lu Z. Herpes simplex virus type 2 and the risk of cervical cancer: a meta-analysis of observational studies. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;290(6):1059-66.
95. Corey L, Wald A. Maternal and Neonatal Herpes Simplex Virus Infections. *N Engl J Med*. 2009;361(14):1376-85.
96. Whitley RJ, Corey L, Arvin A, Mintz E, Lakeman FD, Sumaya CV, et al. Changing Presentation of Herpes Simplex Virus Infection in Neonates. *J Infect Dis*. 1988;158(1):109-16.
97. Whitley RJ, Nahmias AJ, Visintine AM, Fleming CL, Alford CA, Yeager A, et al. The Natural History of Herpes Simplex Virus Infection of Mother and Newborn. *Pediatrics*. 1980;66(4):489-94.
98. Yeager AS, Arvin AM. Reasons for the Absence of a History of Recurrent Genital Infections in Mothers of Neonates Infected with Herpes Simplex Virus. *Pediatrics*. 1984;73(2):188-93.
99. Wald A, Corey L, Cone R, Hobson A, Davis G, Zeh J. Frequent genital herpes simplex virus 2 shedding in immunocompetent women. Effect of acyclovir treatment. *J Clin Invest*. 1997;99(5):1092-7.
100. Vontver LA, Hickok DE, Brown Z, Reid L, Corey L. Recurrent genital herpes simplex virus infection in pregnancy: infant outcome and frequency of asymptomatic recurrences. *Am J Obstet Gynecol*. 1982;143(1):75-84.

101. Watts DH, Brown ZA, Money D, Selke S, Huang ML, Sacks SL, et al. 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.* 2003;188(3):836–43.
102. Nahmias A, Josey WE, Naib ZM, Freeman MG, Fernandez RJ, Wheeler JH. Perinatal risk associated with maternal genital herpes simplex virus infection. *Am J Obstet Gynecol.* 1971;110(6):825-37.
103. Reiff-Eldridge R, Heffner CR, Ephross SA, Tennis PS, White AD, Andrews EB. Monitoring pregnancy outcomes after prenatal drug exposure through prospective pregnancy registries: A pharmaceutical company commitment. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(1):159-63.
104. Stray-Pedersen B. Acyclovir in late pregnancy to prevent neonatal herpes simplex. *Lancet.* 1990;336(8717):756.
105. Scott LL, Hollier LM, McIntire D, Sanchez PJ, Jackson GL, Wendel GD. Acyclovir Suppression to Prevent Recurrent Genital Herpes at Delivery. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2002;10(2):71-7.
106. Scott LL, Sanchez PJ, Jackson GL, Zeray F, Wendel Jr GD. Acyclovir suppression to prevent cesarean delivery after first-episode genital herpes. *Obstet Gynecol.* 1996;87(1):69–73.
107. Brocklehurst P, Kinghorn G, Carney O, Helsen K, Ross E, Ellis E, et al. A randomised placebo controlled trial of suppressive acyclovir in late pregnancy in women with recurrent genital herpes infection. *BJOG.* 1998;105(3):275–80.
108. Braig S, Luton D, Sibony O, Edlinger C, Boissinot C, Blot P, et al. Acyclovir prophylaxis in late pregnancy prevents recurrent genital herpes and viral shedding. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;96(1):55–8.
109. Bongaarts J. UNAIDS/WHO AIDS, Epidemic Update: December 2005. *Popul Dev Rev.* 2006;32(1):184–5.
110. Weiss H. Epidemiology of herpes simplex virus type 2 infection in the developing world. *Herpes: The Journal of the IHMF.* 2004;11:24A–35A.
111. Kaul R, Kimani J, Nagelkerke NJ, Fonck K, Ngugi EN, Keli F, et al. Monthly antibiotic chemoprophylaxis and incidence of sexually transmitted infections and HIV-1 infection in Kenyan sex workers: a randomized controlled trial. *JAMA Dermatol.* 2004;291(21):2555–62.
112. Weiss HA, Buve A, Robinson NJ, Van Dyck E, Kahindo M, Anagonou S, et al. The epidemiology of HSV-2 infection and its association with HIV infection in four urban African populations. *AIDS.* 2001;15:S97–S108.
113. Celum C, Levine R, Weaver M, Wald A. Genital herpes and human immunodeficiency virus: double trouble. *Bull World Health Organ.* 2004;82(6):447–53.
114. Abu-Raddad LJ, Magaret AS, Celum C, Wald A, Jr IML, Self SG, et al. Genital Herpes Has Played a More Important Role than Any Other Sexually Transmitted Infection in Driving HIV Prevalence in Africa. *PLoS One.* 2008;3(5):e2230.
115. Cohen MS. Sexually transmitted diseases enhance HIV transmission: no longer a hypothesis. *Lancet.* 1998;351:S5–S7.
116. Dickerson MC, Johnston J, Delea TE, White A, Andrews E. The causal role for genital ulcer disease as a risk factor for transmission of human immunodeficiency virus: an application of the Bradford Hill criteria. *Sex Transm Dis.* 1996;23(5):429–40.

117. Plummer FA. Heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1 (HIV): interactions of conventional sexually transmitted diseases, hormonal contraception and HIV-1. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1998;14:S5–10.
118. Freeman EE, Weiss HA, Glynn JR, Cross PL, Whitworth JA, Hayes RJ. Herpes simplex virus 2 infection increases HIV acquisition in men and women: systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *AIDS*. 2006;20(1):73-83.
119. Wald A, Link K. Risk of human immunodeficiency virus infection in herpes simplex virus type 2–seropositive persons: a meta-analysis. *J Infect Dis*. 2002;185(1):45–52.
120. Schacker T, Hu H, Koelle DM, Zeh J, Saltzman R, Boon R, et al. Famciclovir for the suppression of symptomatic and asymptomatic herpes simplex virus reactivation in HIV-infected persons: a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1998;128(1):21–8.
121. Golden MP, Kim S, Hammer SM, Ladd EA, Schaffer PA, DeLuca N, et al. Activation of human immunodeficiency virus by herpes simplex virus. *J Infect Dis*. 1992;166(3):494–9.
122. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, Serwadda D, Li C, Wabwire-Mangen F, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med*. 2000;342(13):921–9.
123. Gray RH, Wawer MJ, Brookmeyer R, Sewankambo NK, Serwadda D, Wabwire-Mangen F, et al. Probability of HIV-1 transmission per coital act in monogamous, heterosexual, HIV-1-discordant couples in Rakai, Uganda. *Lancet*. 2001;357(9263):1149–53.
124. Mostad SB, Kreiss JK, Ryncarz A, Chohane B, Mandaliya K, Ndinya-Achola J, et al. Cervical shedding of herpes simplex virus and cytomegalovirus throughout the menstrual cycle in women infected with human immunodeficiency virus type 1. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(4):948–55.
125. Augenbraun M, Feldman J, Chirgwin K, Zenilman J, Clarke L, DeHovitz J, et al. Increased Genital Shedding of Herpes Simplex Virus Type 2 in HIV-Seropositive Women. *Ann Intern Med*. 1995;123(11):845-7.
126. Delany S, Clayton T, Mlaba N, others. Impact of Herpes Simplex Virus Type 2 Suppressive Therapy with Acyclovir on Genital and Plasma HIV-1 RNA in HSV-2 and HIV seropositive women: a randomised, placebo-controlled trial in Johannesburg, South Africa. En: 14th CROI Conference, Los Angeles, USA. 2007. p. 25–29.
127. Baeten JM, Strick LB, Lucchetti A, Whittington WL, Sanchez J, Coombs RW, et al. Herpes simplex virus (HSV)-suppressive therapy decreases plasma and genital HIV-1 levels in HSV-2/HIV-1 coinfecting women: a randomized, placebo-controlled, cross-over trial. *J Infect Dis*. 2008;198(12):1804–8.
128. Nagot N, Delany-Moretlwe S, Mayaud P. Antitherpetic therapy for HIV infection: linking prevention and care [Internet]. *Future Medicine*. 2007 [citado 15 de mayo de 2016]; Disponible en: <http://www.futuremedicine.com/doi/full/10.2217/17469600.1.2.131>
129. Ferry B, Carael M, Buve A, Auvert B, Laourou M, Kanhonou L, et al. Comparison of key parameters of sexual behaviour in four African urban populations with different levels of HIV infection. *AIDS*. 2001;15:S41–S50.
130. Buvé A, Caraël M, Hayes RJ, Auvert B, Ferry B, Robinson NJ, et al. The multicentre study on factors determining the differential spread of HIV in four African cities: summary and conclusions. *AIDS*. 2001;15:S127–S131.
131. Kamali A, Quigley M, Nakiyingi J, Kinsman J, Kengeya-Kayondo J, Gopal R, et al. Syndromic management of sexually-transmitted infections and behaviour change

- interventions on transmission of HIV-1 in rural Uganda: a community randomised trial. *Lancet*. 2003;361(9358):645–52.
132. Orroth KK, Korenromp EL, White RG, Chagalucha J, de Vlas SJ, Gray RH, et al. Comparison of STD prevalences in the Mwanza, Rakai, and Masaka trial populations: the role of selection bias and diagnostic errors. *Sex Transm Infect*. 2003;79(2):98–105.
133. Gupta R, Wald A, Krantz E, Selke S, Warren T, Vargas-Cortes M, et al. Valacyclovir and acyclovir for suppression of shedding of herpes simplex virus in the genital tract. *J Infect Dis*. 2004;190(8):1374–81.
134. Celum C, Wald A, Hughes J, Sanchez J, Reid S, Delaney-Moretliwe S, et al. HSV-2 suppressive therapy for prevention of HIV acquisition: results of HPTN 039. En: Fifteenth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, abstract 32LB. 2008.
135. Watson-Jones D, Rusizoka M, Weiss H, Mugeye K, Baislye K, Chagalucha J, et al. Impact of HSV-2 suppressive therapy on HIV incidence in HSV-2 seropositive women: a randomised controlled trial in Tanzania. En: 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention Sydney, Australia. 2007. p. 22–25.
136. Rebbapragada A, Wachihi C, Pettengell C, Sunderji S, Huibner S, Jaoko W, et al. Negative mucosal synergy between Herpes simplex type 2 and HIV in the female genital tract. *AIDS*. 2007;21(5):589–98.
137. Corey L, Handsfield H. Genital herpes and public health: Addressing a global problem. *JAMA Dermatol*. 2000;283(6):791-4.
138. Wald A, Zeh J, Selke S, Warren T, Ryncarz AJ, Ashley R, et al. Reactivation of genital herpes simplex virus type 2 infection in asymptomatic seropositive persons. *N Engl J Med*. 2000;342(12):844–50.
139. Gimeno Cardona C, Navarro Ortega D, de Oña Navarro M, Pérez Sáenz JL. Diagnostico microbiologico de las infecciones por herpesvirus. *SEIMC*. 2005;80.
140. Gupta R, Warren T, Wald A. Genital herpes. *Lancet*. 2007;370(9605):2127-37.
141. Moseley RC, Corey L, Benjamin D, Winter C, Remington ML. Comparison of viral isolation, direct immunofluorescence, and indirect immunoperoxidase techniques for detection of genital herpes simplex virus infection. *J Clin Microbiol*. 1981;13(5):913-8.
142. Chou J, Roizman B, Kern ER, Whitley RJ. Mapping of herpes simplex virus-1 neurovirulence to gamma sub 1 34. 5, a gene nonessential for growth in culture [Internet]. *Science*. 1990 [Citado 27 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.osti.gov/biblio/5945635>
143. Van Doornum GJJ, Guldemeester J, Osterhaus ADME, Niesters HGM. Diagnosing Herpesvirus Infections by Real-Time Amplification and Rapid Culture. *J Clin Microbiol*. 2003;41(2):576-80.
144. Durdu M, Baba M, Seçkin D. The value of Tzanck smear test in diagnosis of erosive, vesicular, bullous, and pustular skin lesions. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(6):958-64.
145. Sen P, Barton SE. Genital herpes and its management. *BMJ*. 2007;334(7602):1048-52.
146. Ashley-Morrow R, Nollkamper J, Robinson NJ, Bishop N, Smith J. Performance of focus ELISA tests for herpes simplex virus type 1 (HSV-1) and HSV-2 antibodies among women in ten diverse geographical locations. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10(6):530-6.

147. Ramaswamy M, McDonald C, Smith M, Thomas D, Maxwell S, Tenant-Flowers M, et al. Diagnosis of genital herpes by real time PCR in routine clinical practice. *Sex Transm Infect.* 2004;80(5):406-10.
148. Cone RW, Hobson AC, Palmer J, Remington M, Corey L. Extended duration of herpes simplex virus DNA in genital lesions detected by the polymerase chain reaction. *J Infect Dis.* 1991;164(4):757-60.
149. Wald A, Ashley-Morrow R. Serological testing for herpes simplex virus HSV-1 and HSV-2 infection. *Clin Infect Dis.* 2002;35(Suppl 2):S173-82.
150. Prince HE, Ernst CE, Hogrefe WR. Evaluation of an enzyme immunoassay system for measuring herpes simplex virus (HSV) type 1-specific and HSV type 2-specific IgG antibodies. *J Clin Lab Anal.* 2000;14(1):13-6.
151. Koutsky LA, Stevens CE, Holmes KK, Ashley RL, Kiviat NB, Critchlow CW, et al. Underdiagnosis of genital herpes by current clinical and viral-isolation procedures. *N Engl J Med.* 1992;326(23):1533-9.
152. Ashley RL. Sorting out the new HSV type specific antibody tests. *Sex Transm Infect.* 2001;77(4):232-7.
153. Whittington WL, Celum CL, Cent A, Ashley RL. Use of a glycoprotein G-based type-specific assay to detect antibodies to herpes simplex virus type 2 among persons attending sexually transmitted disease clinics. *Sex Transm Dis.* 2001;28(2):99-104.
154. Ferrán M, Pujol RM. Tratamiento del herpes zóster. *Actas Dermosifiliogr.* 2006;97(Supl 3):25–37.
155. España A, Redondo P. Actualización en el tratamiento del herpes zóster. *Actas Dermosifiliogr.* 2006;97(2):103–14.
156. Whitley RJ, Gnann JW. Acyclovir: a decade later. *N Engl J Med.* 1992;327(11):782-9.
157. Coen N, Duraffour S, Topalis D, Snoeck R, Andrei G. Spectrum of activity and mechanisms of resistance of various nucleoside derivatives against gammaherpesviruses. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014;58(12):7312-23.
158. Laskin OL. Clinical pharmacokinetics of acyclovir. *Clin Pharmacokinet.* 1983;8(3):187-201.
159. Beutner KR, Friedman DJ, Forszpaniak C, Andersen PL, Wood MJ. Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1995;39(7):1546–53.
160. Perry CM, Faulds D. Valaciclovir. *Drugs.* 1996;52(5):754–72.
161. Earnshaw DL, Bacon TH, Darlison SJ, Edmonds K, Perkins RM, Hodge RV. Mode of antiviral action of penciclovir in MRC-5 cells infected with herpes simplex virus type 1 (HSV-1), HSV-2, and varicella-zoster virus. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1992;36(12):2747–57.
162. Mertz GJ, Critchlow CW, Benedetti J, Reichman RC, Dolin R, Connor J, et al. Double-blind placebo-controlled trial of oral acyclovir in first-episode genital herpes simplex virus infection. *JAMA Dermatol.* 1984;252(9):1147-51.
163. Patel R, Kennedy OJ, Clarke E, Geretti A, Nilsen A, Lautenschlager S, et al. 2017 European guidelines for the management of genital herpes. *Int J STD AIDS.* 2017;28(14):1366-79.

164. Bryson YJ, Dillon M, Lovett M, Acuna G, Taylor S, Cherry JD, et al. Treatment of first episodes of genital herpes simplex virus infection with oral acyclovir. A randomized double-blind controlled trial in normal subjects. *N Engl J Med.* 1983;308(16):916-21.
165. Tyring S, Richwald G, Hamed K. Single-day therapy: an expert opinion on a recent development for the episodic treatment of recurrent genital herpes. *Arch Gynecol Obstet.* 2007;275(1):1-3.
166. Wald A, Selke S, Warren T, Aoki FY, Sacks S, Diaz-Mitoma F, et al. Comparative efficacy of famciclovir and valacyclovir for suppression of recurrent genital herpes and viral shedding. *Sex Transm Dis.* 2006;33(9):529-33.
167. Sacks SL, Aoki FY, Diaz-Mitoma F, Sellors J, Shafran SD. Patient-initiated, twice-daily oral famciclovir for early recurrent genital herpes: a randomized, double-blind multicenter trial. *JAMA Dermatol.* 1996;276(1):44-9.
168. Pue MA, Benet LZ. Pharmacokinetics of famciclovir in man. *Antivir Chem Chemother.* 1993;4(6 suppl):47-55.
169. Whitley R. New approaches to the therapy of HSV infections. *Herpes: the journal of the IHMF.* 2006;13(2):53-5.
170. Spruance S, Aoki FY, Tyring S, Stanberry L, Whitley R, Hamed K. Short-course therapy for recurrent genital herpes and herpes labialis: entering an era of greater convenience, better treatment adherence, and reduced cost. *J Fam Pract.* 2007;56(1):30-7.
171. Aoki FY, Tyring S, Diaz-Mitoma F, Gross G, Gao J, Hamed K. Single-day, patient-initiated famciclovir therapy for recurrent genital herpes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2006;42(1):8-13.
172. Whitley R, Diaz-Mitoma F, Hamed K. Single-day famciclovir therapy for recurrent genital herpes. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(7):1307-10.
173. Vinh DC, Aoki FY. Famciclovir for the treatment of recurrent genital herpes: a clinical and pharmacological perspective. *Expert Opin Pharmacother.* 2006;7(16):2271-86.
174. Simpson D, Lyseng-Williamson KA. Famciclovir. *Drugs.* 2006;66(18):2397-416.
175. Reichman RC, Badger GJ, Mertz GJ, Corey L, Richman DD, Connor JD, et al. Treatment of recurrent genital herpes simplex infections with oral acyclovir: a controlled trial. *JAMA Dermatol.* 1984;251(16):2103-7.
176. Martín JM, Villalón G, Jordá E. Update on the Treatment of Genital Herpes. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100(1):22-32.
177. Diaz-Mitoma F, Sibbald RG, Shafran SD, Boon R, Saltzman RL, Group CFGHR, et al. Oral famciclovir for the suppression of recurrent genital herpes: a randomized controlled trial. *JAMA Dermatol.* 1998;280(10):887-92.
178. Reitano M, Tyring S, Lang W, Thoming C, Worm A-M, Borelli S, et al. Valacyclovir for the suppression of recurrent genital herpes simplex virus infection: a large-scale dose range-finding study. *J. Infect. Dis.* 1998;178(3):603-10.
179. Workowski KA, Berman SM. Centers for Disease Control and Prevention sexually transmitted disease treatment guidelines. *Clin Infect Dis.* 2011;53(suppl 3):S59-S63.
180. Brown ZA. HSV-2 specific serology should be offered routinely to antenatal patients. *Rev Med Virol.* 2000;10(3):141-4.
181. Stone KM, Reiff-Eldridge R, White AD, Cordero JF, Brown Z, Alexander ER, et al. Pregnancy outcomes following systemic prenatal acyclovir exposure: conclusions from the

- international acyclovir pregnancy registry, 1984–1999. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2004;70(4):201–7.
182. Brown Z. Preventing herpes simplex virus transmission to the neonate. *Herpes: the journal of the IHMF*. 2004;11:175A–186A.
183. Sheffield JS, Hollier LM, Hill JB, Stuart GS, Wendel Jr GD. Acyclovir Prophylaxis to Prevent Herpes Simplex Virus Recurrence at Delivery: A Systematic Review. *Obstet Gynecol*. 2004;103(5, Part 1):1004–5.
184. Andrews WW, Kimberlin DF, Whitley R, Cliver S, Ramsey PS, Deeter R. Valacyclovir therapy to reduce recurrent genital herpes in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(3):774–81.
185. Kesson AM. Management of neonatal herpes simplex virus infection. *Paediatr Drugs*. 2001;3(2):81–90.
186. Del Boz J, Affumicato L, Martín T, Moreno-Pérez D, Vera A. Herpes simple zosteriforme neonatal. *Actas Dermosifiliogr*. 2008;99(2):163–5.
187. Sauerbrei A, Wutzler P. Herpes simplex and varicella-zoster virus infections during pregnancy: current concepts of prevention, diagnosis and therapy. Part 1: herpes simplex virus infections. *Med Microbiol Immunol*. 2007;196(2):89–94.
188. Libman MD, Dascal A, Kramer MS, Mendelson J. Strategies for the prevention of neonatal infection with herpes simplex virus: a decision analysis. *Rev Infect Dis*. 1991;13(6):1093–104.
189. Corey L, Wald A, Patel R, Sacks SL, Tyring SK, Warren T, et al. Once-Daily Valacyclovir to Reduce the Risk of Transmission of Genital Herpes. *N Engl J Med*. 2004;350(1):11-20.
190. Khaddar RK, Badri T, Hassen AB, Bouraoui S, Souissi A, Tekaya NB, et al. Genital primary herpetic infection in an infant: clinical features, diagnosis and management. *Dermatology online journal [Internet]*. 2005 [citado 1 de junio de 2016];11(3). Disponible en: <http://eprints.cdlib.org/uc/item/9102m0s1>
191. Severson JL, Tyring SK. Relation between herpes simplex viruses and human immunodeficiency virus infections. *Arch Dermatol*. 1999;135(11):1393–7.
192. Strick LB, Wald A, Celum C. Management of herpes simplex virus type 2 infection in HIV type 1–infected persons. *Clinical Infectious Diseases*. 2006;43(3):347–56.
193. Heng MCY, Heng SY, Allen SG. Co-infection and synergy of human immunodeficiency virus-1 and herpes simplex virus-1. *Lancet*. 1994;343(8892):255–8.
194. Vogel P, Smith KJ, Skeleton HG, Cuzzo D, Wagner KF. Verrucous lesions of herpes simplex in HIV-1+ patients. *Military Medical Consortium for the Advancement of Retroviral Research. Int J Dermatol*. 1993;32(9):680-2.
195. Monteagudo B, López-Mouriño VM, Ordóñez P, Durana C, de Las Heras C, Cacharrón JM. Úlceras herpéticas perianales en un paciente con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana no diagnosticado previamente. *Actas Dermosifiliogr*. 2006;97(7):479–80.
196. Couppié P, Sarazin F, Clyti E, Guedj ME, Vaz T, Sainte-Marie D, et al. Increased incidence of genital herpes after HAART initiation: a frequent presentation of immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) in HIV-infected patients. *AIDS Patient Care STDS*. 2006;20(3):143–5.

197. Fife KH, Crumpacker CS, Mertz GJ, Hill EL, Boone GS, Group AS, et al. Recurrence and resistance patterns of herpes simplex virus following cessation of 6 years of chronic suppression with acyclovir. *J Infect Dis.* 1994;169(6):1338–41.
198. Snyderman DR. Infection in solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis.* 1999;1(1):21–8.
199. Dykewicz CA. Preventing opportunistic infections in bone marrow transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 1999;1(1):40–9.
200. Celkan T, Ozkan A, Apak H, Yildiz I. Antiviral prophylaxis with continuous low dose acyclovir in childhood cancer. *Leuk Lymphoma.* 2006;47(7):1418–20.
201. Reichman RC, Badger GJ, Guinan ME, Nahmias AJ, Keeney RE, Davis LG, et al. Topically administered acyclovir in the treatment of recurrent herpes simplex genitalis: a controlled trial. *J Infect Dis.* 1983;147(2):336–40.
202. Abbo L, Vincek V, Dickinson G, Shrestha N, Doblecki S, Haslett PA. Selective defect in plasmacytoid dendritic cell function in a patient with AIDS-associated atypical genital herpes simplex virus treated with imiquimod. *Clin Infect Dis.* 2007;44(3):e25–e27.
203. Brummitt CF. Imiquimod 5% cream for the treatment of recurrent, acyclovir-resistant genital herpes. *Clin Infect Dis.* 2006;42(4):575–6.
204. Gilbert J, Drehs MM, Weinberg JM. Topical imiquimod for acyclovir-unresponsive herpes simplex virus 2 infection. *Arch Dermatol.* 2001;137(8):1015–7.
205. Schacker TW, Conant M, Thoming C, Stanczak T, Wang Z, Smith M, et al. Imiquimod 5-percent cream does not alter the natural history of recurrent herpes genitalis: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002;46(10):3243–8.
206. Javalay K, Wohlfeiler M, Kalayjian R, Klein T, Bryson Y, Grafford K, et al. Treatment of mucocutaneous herpes simplex virus infections unresponsive to acyclovir with topical foscarnet cream in AIDS patients: a phase I/II study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1999;21(4):301–6.
207. Ghislanzoni M, Cusini M, Zerboni R, Alessi E. Chronic hypertrophic acyclovir-resistant genital herpes treated with topical cidofovir and with topical foscarnet at recurrence in an HIV-positive man. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20(7):887–9.
208. Pechere M, Wunderli W, Trellu-Toutous L, Harms M, Saura J-H, Krischer J. Treatment of acyclovir-resistant herpetic ulceration with topical foscarnet and antiviral sensitivity analysis. *Dermatology.* 1998;197(3):278–80.
209. Bevilacqua F, Marcello A, Toni M, Zavattoni M, Cusini M, Zerboni R, et al. Acyclovir resistance/susceptibility in herpes simplex virus type 2 sequential isolates from an AIDS patient. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1991;4(10):967–9.
210. Waters LJ, Barton SE, Boag FC. Betadine for herpes simplex infection. *Int J STD AIDS.* 2006;17(12):854–5.
211. Palliser D, Chowdhury D, Wang Q-Y, Lee SJ, Bronson RT, Knipe DM, et al. An siRNA-based microbicide protects mice from lethal herpes simplex virus 2 infection. *Nature.* 2006;439(7072):89–94.
212. Johnson D. Silencing herpes simplex virus with a vaginal microbicide. *N Engl J Med.* 2006;354(9):970–1.

213. Wald A, Langenberg AG, Link K, Izu AE, Ashley R, Warren T, et al. Effect of condoms on reducing the transmission of herpes simplex virus type 2 from men to women. *JAMA Dermatol.* 2001;285(24):3100-6.
214. Wald A, Langenberg AGM, Krantz E, Douglas JM, Handsfield HH, DiCarlo RP, et al. The relationship between condom use and herpes simplex virus acquisition. *Ann Intern Med.* 15 de noviembre de 2005;143(10):707-13.
215. World Health Organization. Global prevalence and incidence of selected curable sexually transmitted infections: overview and estimates [Internet]. World Health Organization. 2001 [citado 2 de diciembre de 2017]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66818>
216. Holmes KK, Levine R, Weaver M. Effectiveness of condoms in preventing sexually transmitted infections. *Bulletin of the World Health Organization.* 2004;82(6):454-61.
217. Marks G, Crepaz N, Janssen RS. Estimating sexual transmission of HIV from persons aware and unaware that they are infected with the virus in the USA. *Aids.* 2006;20(10):1447-50.
218. Martín SR, Gil MM, Hernández CB, Simón MV, de Castilla R de MC, et al. Solicitud y realización del test del VIH en atención primaria. Estudio de la Red de Médicos Centinelas de Castilla y León 1990-1996. *Gaceta Sanitaria.* 2002;16(2):114-20.
219. Belda J, Díaz A, Díez M, Ezpeleta G, Fernandez G, Junquera M, et al. Infecciones de Transmisión Sexual Diagnóstico, Tratamiento, Prevención y Control. Secretaria General de Sanidad, Madrid. 2011.
220. Checa M, Carreras R. Prevención en las enfermedades de transmisión sexual. *Ginecol Clin.* 2004;5(3):142-5.
221. Low N, Broutet N, Adu-Sarkodie Y, Barton P, Hossain M, Hawkes S. Global control of sexually transmitted infections. *Lancet.* 2006;368(9551):2001-16.
222. Mathews C, Coetzee N, Zwarenstein M, Lombard C, Guttmacher S, Oxman AD, et al. Strategies for partner notification for sexually transmitted diseases [Internet]. The Cochrane Library. 2001 [citado 12 de enero de 2016]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002843/full>
223. Apoola A, Radcliffe KW, Das S, Robshaw V, Gilleran G, Kumari BS, et al. Patient preferences for partner notification. *Sex Transm Infect.* 2006;82(4):327-9.
224. Arthur G, Lowndes CM, Blackham J, Fenton KA, Network ES of STI (ESSTI), others. Divergent approaches to partner notification for sexually transmitted infections across the European Union. *Sex Transm Dis.* 2005;32(12):734-41.
225. Belda J, Colomo C, Díaz A, Díez M, Ezpeleta G, Fernández E, et al. Infecciones de transmisión sexual: Diagnóstico, tratamiento, control y prevención [Internet]. Ministerio de Sanidad, política social e igualdad. 2011 [citado 17 de enero de 2016]. Disponible en: <http://mspsi.es/eu/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/DocITS2011.pdf>
226. Pasquín MÁ, Martínez CB, Bertrán EC, Marco JG, Bosch JP, del Amo IP, et al. Prevención de las enfermedades infecciosas. *Aten Primaria.* 2007;39(Supl 3):67-87.
227. Dorleans F, Giambi C, Dematte L, Cotter S, Stefanoff P, Mereckiene J, et al. The current state of introduction of human papillomavirus vaccination into national immunisation schedules in Europe: first results of the VENICE2 2010 survey. *Euro Surveill.* 2010;15(47):19730.

228. Martínez MPA, de Juanes Pardo JR, de Codes Ilario AG. Conceptos generales. Calendarios de Vacunación sistemática del niño y del adulto en España. Impacto de los programas de vacunación. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(1):58–65.
229. Trimble CL, Morrow MP, Kraynyak KA, Shen X, Dallas M, Yan J, et al. Safety, efficacy, and immunogenicity of VGX-3100, a therapeutic synthetic DNA vaccine targeting human papillomavirus 16 and 18 E6 and E7 proteins for cervical intraepithelial neoplasia 2/3: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet*. 2015;386(10008):2078-88.
230. Lowndes CM, Fenton KA. Surveillance systems for STIs in the European Union: facing a changing epidemiology. *Sex Transm Infect*. 2004;80(4):264–71.
231. Real Decreto 2210/1995. Creación de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. *Boletín Oficial del Estado*. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo;1996.
232. Rouse BT, Kaistha SD. A tale of 2 alpha-herpesviruses: lessons for vaccinologists. *Clin Infect Dis*. 2006;42(6):810-7.
233. Belshe RB, Leone PA, Bernstein DI, Wald A, Levin MJ, Stapleton JT, et al. Efficacy results of a trial of a herpes simplex vaccine. *N Engl J Med*. 2012;366(1):34–43.
234. Corey L, Langenberg AG, Ashley R, Sekulovich RE, Izu AE, Douglas JM, et al. Recombinant glycoprotein vaccine for the prevention of genital HSV-2 infection: two randomized controlled trials. Chiron HSV Vaccine Study Group. *JAMA Dermatol*. 1999;282(4):331-40.
235. Stanberry LR, Spruance SL, Cunningham AL, Bernstein DI, Mindel A, Sacks S, et al. Glycoprotein-D–Adjuvant Vaccine to Prevent Genital Herpes. *N Engl J Med*. 2002;347(21):1652-61.
236. Straus SE, Corey L, Burke RL, Savarese B, Barnum G, Krause PR, et al. Placebo-controlled trial of vaccination with recombinant glycoprotein D of herpes simplex virus type 2 for immunotherapy of genital herpes. *Lancet*. 1994;343(8911):1460-3.
237. Straus SE, Wald A, Kost RG, McKenzie R, Langenberg AG, Hohman P, et al. Immunotherapy of recurrent genital herpes with recombinant herpes simplex virus type 2 glycoproteins D and B: results of a placebo-controlled vaccine trial. *J Infect Dis*. 1997;176(5):1129-34.
238. Bruyn G de, Vargas-Cortez M, Warren T, Tyring SK, Fife KH, Lalezari J, et al. A randomized controlled trial of a replication defective (gH deletion) herpes simplex virus vaccine for the treatment of recurrent genital herpes among immunocompetent subjects. *Vaccine*. 2006;7(24):914-20.
239. Bernstein DI, Wald A, Warren T, Fife K, Tyring S, Lee P, et al. Therapeutic Vaccine for Genital Herpes Simplex Virus-2 Infection: Findings From a Randomized Trial. *J Infect Dis*. 2017;215(6):856-64.
240. Corey L, Bodsworth N, Mindel A, Patel R, Schacker T, Stanberry L. An update on short-course episodic and prevention therapies for herpes genitalis. *Herpes: the journal of the IHMF*. 2007;14 Suppl 1:5A-11A.
241. Celum C, Morrow R, Donnell D, Hong T, Hendrix C, Thomas K, et al. Daily Oral Tenofovir and Emtricitabine-Tenofovir Preexposure Prophylaxis Reduces Herpes Simplex Virus Type 2 Acquisition Among Heterosexual HIV-1–Uninfected Men and Women: A Subgroup Analysis of a Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2014;161(1):11-9.

242. Abdool Karim SS, Abdool Karim Q, Kharsany ABM, Baxter C, Grobler AC, Werner L, et al. Tenofovir Gel for the Prevention of Herpes Simplex Virus Type 2 Infection. *N Engl J Med*. 2015;373(6):530-9.
243. Bender Ignacio RA, Perti T, Magaret AS, Rajagopal S, Stevens CE, Huang M-L, et al. Oral and Vaginal Tenofovir for Genital Herpes Simplex Virus Type 2 Shedding in Immunocompetent Women: A Double-Blind, Randomized, Cross-over Trial. *J Infect Dis* 2015;212(12):1949-56.
244. Padilla L, De la Torre JM, Martínez C. Memoria 2017. Centro de diagnóstico y prevención de infecciones de transmisión sexual de Sevilla. 2018.
245. Doare KL, Menson E, Patel D, Lim M, Lyall H, Herberg J. Fifteen minute consultation: Managing neonatal and childhood herpes encephalitis. *Arch Dis Child*. 2015;100(2):58-63.
246. Aznar J, Lepe JA, Otero L, Vázquez F, Blanco MA. Diagnóstico microbiológico de las infecciones de transmisión sexual y otras infecciones genitales. *SEIMC*. 2007;24:60.
247. Martín JA, Galán MAB, Jiménez JAL, Guerra LO, Valdés FV. Diagnóstico microbiológico de las infecciones de transmisión sexual y otras infecciones genitales [Internet]. *SEIMC*. 2007 [citado 24 de enero de 2017]. Disponible en: <http://www.sinergiasong.org/cajasdeherramientas/prenatal/vinculos/vih/REF14DxMicrobiologicoITS.pdf>
248. Vázquez F, Lepe JA, Otero L, Blanco MA, Aznar J. Diagnóstico microbiológico de las infecciones de transmisión sexual (2007). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26(1):32–7.
249. Löwhagen GB, Tunbäck P, Andersson K, Bergström T, Johannisson G. First episodes of genital herpes in a Swedish STD population: a study of epidemiology and transmission by the use of herpes simplex virus (HSV) typing and specific serology. *Sex Transm Infect*. 2000;76(3):179–82.
250. Löwhagen G-B, Tunbäck P, Bergström T. Proportion of herpes simplex virus (HSV) type 1 and type 2 among genital and extragenital HSV isolates. *Acta Derm Venereol*. 2002;82(2).
251. Ayoub HH, Chemaitelly H, Abu-Raddad LJ. Characterizing the transitioning epidemiology of herpes simplex virus type 1 in the USA: model-based predictions. *BMC Med*. 2019;17(1):57.
252. Muralidhar S, Talwar R, Anil Kumar D, Kumar J, Bala M, Khan N, et al. Genital Ulcer Disease: How Worrisome Is It Today? A Status Report from New Delhi, India. *Sex Transm Dis*. 2013;2013.
253. Tran T, Druce JD, Catton MC, Kelly H, Birch CJ. Changing epidemiology of genital herpes simplex virus infection in Melbourne, Australia, between 1980 and 2003. *Sex Transm Infect*. 2004;80(4):277-9.
254. Ross JD, Smith IW, Elton RA. The epidemiology of herpes simplex types 1 and 2 infection of the genital tract in Edinburgh 1978-1991. *Sex Transm Infect*. 1993;69(5):381-3.
255. Cowan FM, Copas A, Johnson AM, Ashley R, Corey L, Mindel A. Herpes simplex virus type 1 infection: a sexually transmitted infection of adolescence?. *Sex Transm Infect*. 2002;78(5):346-8.
256. Gilbert M, Li X, Petric M, Kraiden M, Isaac-Renton JL, Ogilvie G, et al. Using Centralized Laboratory Data to Monitor Trends in Herpes Simplex Virus Type 1 and 2 Infection in British Columbia and the Changing Etiology of Genital Herpes. *Can J Public Health*. 2011;102(3):225-9.

257. Jin F, Prestage GP, Mao L, Kippax SC, Pell CM, Donovan B, et al. Transmission of Herpes Simplex Virus Types 1 and 2 in a Prospective Cohort of HIV-Negative Gay Men: The Health in Men Study. *J Infect Dis.* 2006;194(5):561-70.
258. Roberts CM, Pfister JR, Spear SJ. Increasing Proportion of Herpes Simplex Virus Type 1 as a Cause of Genital Herpes Infection in College Students. *Sex Transm Dis.* 2003;30(10):797.
259. Scoular A, Norrie J, Gillespie G, Mir N, Carman WF. Longitudinal study of genital infection by herpes simplex virus type 1 in western Scotland over 15 years. *BMJ.* 2002;324(7350):1366-7.
260. Ryder N, Jin F, McNulty AM, Grulich AE, Donovan B. Increasing role of herpes simplex virus type 1 in first-episode anogenital herpes in heterosexual women and younger men who have sex with men, 1992–2006. *Sex Transm Infect.* 2009;85(6):416-9.
261. Nieuwenhuis RF, Doornum GJJ van, Mulder PG, Neumann HAM, Meijden WI van der. Importance of herpes simplex virus type-1 (HSV-1) in primary genital herpes. *Acta Derm Venereol.* 2006;86(2):129-34.
262. Slomka MJ, Emery L, Munday PE, Moulds M, Brown DW. A comparison of PCR with virus isolation and direct antigen detection for diagnosis and typing of genital herpes. *J Med Virol.* 1998;55(2):177-83.
263. Reeves WC, Corey L, Adams HG, Vontver LA, Holmes KK. Risk of recurrence after first episodes of genital herpes. Relation to HSV type and antibody response. *N Engl J Med.* 1981;305(6):315-9.
264. Tronstein E, Johnston C, Huang M-L, Selke S, Magaret A, Warren T, et al. Genital Shedding of Herpes Simplex Virus Among Symptomatic and Asymptomatic Persons With HSV-2 Infection. *JAMA Dermatol.* 2011;305(14):1441-9.
265. Wald A, Zeh J, Selke S, Ashley RL, Corey L. Virologic Characteristics of Subclinical and Symptomatic Genital Herpes Infections. *N Engl J Med.* 1995;333(12):770-5.
266. Koelle DM, Benedetti J, Langenberg A, Corey L. Asymptomatic Reactivation of Herpes Simplex Virus in Women after the First Episode of Genital Herpes. *Ann Intern Med.* 1992;116(6):433-7.
267. Cone RW, Hobson AC, Brown Z, Ashley R, Berry S, Winter C, et al. Frequent Detection of Genital Herpes Simplex Virus DNA by Polymerase Chain Reaction Among Pregnant Women. *JAMA Dermatol.* 1994;272(10):792-6.
268. Filén F, Strand A, Allard A, Blomberg J, Herrmann B. Duplex real-time polymerase chain reaction assay for detection and quantification of herpes simplex virus type 1 and herpes simplex virus type 2 in genital and cutaneous lesions. *Sex Transm Dis.* 2004;31(6):331-6.
269. Martin ET, Krantz E, Gottlieb SL, Magaret AS, Langenberg A, Stanberry L, et al. A Pooled Analysis of the Effect of Condoms in Preventing HSV-2 Acquisition. *Arch Intern Med.* 2009;169(13):1233-40.
270. Corey L. Challenges in Genital Herpes Simplex Virus Management. *J Infect Dis.* 2002;186(Supplement 1):S29-33.
271. Magaret AS, Mujugira A, Hughes JP, Lingappa J, Bukusi EA, DeBruyn G, et al. Effect of Condom Use on Per-act HSV-2 Transmission Risk in HIV-1, HSV-2-discordant Couples. *Clin Infect Dis.* 2016;62(4):456-61.

272. Reynolds SJ, Risbud AR, Shepherd ME, Zenilman JM, Brookmeyer RS, Paranjape RS, et al. Recent herpes simplex virus type 2 infection and the risk of human immunodeficiency virus type 1 acquisition in India. *J Infect Dis.* 2003;187(10):1513-21.
273. Krone MR, Wald A, Tabet SR, Paradise ME, Corey L, Celum CL. Herpes simplex virus type 2 shedding in human immunodeficiency virus-negative men who have sex with men: frequency, patterns, and risk factors. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2000;30(2):261-7.
274. Mbopi-Kéou F-X, Grésenguet G, Mayaud P, Weiss HA, Gopal R, Matta M, et al. Interactions between Herpes Simplex Virus Type 2 and Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection in African Women: Opportunities for Intervention. *J Infect Dis.* 2000;182(4):1090-6.
275. Blower SM, Ma L. Calculating the contribution of herpes simplex virus type 2 epidemics to increasing HIV incidence: treatment implications. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2004;39(Suppl):NaN-NaN.
276. Todd J, Grosskurth H, Changalucha J, Obasi A, Mosha F, Balira R, et al. Risk Factors Influencing HIV Infection Incidence in a Rural African Population: A Nested Case-Control Study. *J Infect Dis.* 2006;193(3):458-66.
277. Bartlett J. Recent developments in the management of herpes simplex virus infection in HIV-infected persons. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America [Internet].* 2004 [citado 5 de mayo de 2019];39(SUPPL. 5). Disponible en: <https://jhu.pure.elsevier.com/en/publications/recent-developments-in-the-management-of-herpes-simplex-virus-inf-3>.
278. Berger J, Houff S. Neurological Complications of Herpes Simplex Virus Type 2 Infection. *Arch Neurol.* 2008;65(5):596-600.
279. Kapiga SH, Sam NE, Bang H, Ni Q, Ao TT-H, Kiwelu IE, et al. The role of herpes simplex virus type 2 and other genital infections in the acquisition of HIV-1 among high-risk women in northern Tanzania. *J Infect Dis.* 2007;195(9):1260-9.
280. Koelle DM, Abbo H, Peck A, Ziegweid K, Corey L. Direct recovery of herpes simplex virus (HSV)-specific T lymphocyte clones from recurrent genital HSV-2 lesions. *J Infect Dis.* 1994;169(5):956-61.
281. Bryson Y, Dillon M, Bernstein DI, Radolf J, Zakowski P, Garratty E. Risk of Acquisition of Genital Herpes Simplex Virus Type 2 in Sex Partners of Persons with Genital Herpes: A Prospective Couple Study. *J Infect Dis.* 1993;167(4):942-6.
282. Gnann JW, Whitley RJ. Genital Herpes. Solomon CG, editor. *N Engl J Med.* 2016;375(7):666-74.
283. Cernik C, Gallina K, Brodell RT. The treatment of herpes simplex infections: an evidence-based review. *Arch Intern Med.* 2008;168(11):1137-44.
284. Corey L, Fife K, Benedetti J, Winter C, Fahnlander A, Connor J, et al. Intravenous Acyclovir for the Treatment of Primary Genital Herpes. *Ann Intern Med.* 1983;98(6):914-21.
285. Wald A, Carrell D, Remington M, Kexel E, Zeh J, Corey L. Two-day regimen of acyclovir for treatment of recurrent genital herpes simplex virus type 2 infection. *Clin Infect Dis.* 2002;34(7):944-8.

286. Wald A, Benedetti J, Davis G, Remington M, Winter C, Corey L. A randomized, double-blind, comparative trial comparing high- and standard-dose oral acyclovir for first-episode genital herpes infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1994;38(2):174-6.
287. Drugs for sexually transmitted infections. *Treat Guidel Med Lett.* 2004;2(26):67-74.
288. Drugs for non-HIV viral infections. *Treat Guidel Med Lett.* 2005;3(32):23-32.
289. Bodsworth NJ, Crooks RJ, Borelli S, Vejlsgaard G, Paavonen J, Worm AM, et al. Valaciclovir versus aciclovir in patient initiated treatment of recurrent genital herpes: a randomised, double blind clinical trial. International Valaciclovir HSV Study Group. *Sex Transm Infect.* 1997;73(2):110-6.
290. Reitano M, Tyring S, Lang W, Thoming C, Worm AM, Borelli S, et al. Valaciclovir for the suppression of recurrent genital herpes simplex virus infection: a large-scale dose range-finding study. International Valaciclovir HSV Study Group. *J Infect Dis.* 1998;178(3):603-10.

