

Yáñez Álvarez Iraís\*,  
 Martínez Salazar María Fernanda\*\*,  
 Conde González Carlos Jesús\*,  
 García Serrato Adriana Berenice\*\*\*,  
 Sánchez Alemán Miguel Ángel\*.

## Seroprevalencia y seroincidencia del virus herpes simple tipo 2 en personas que viven con VIH

Herpes simplex virus type 2 seroprevalence and seroincidence among HIV infected persons

Fecha de aceptación: febrero 2011

### Resumen

**OBJETIVO.** Conocer la seroprevalencia y la seroincidencia del virus del herpes simple tipo 2 (VHS-2) en personas del estado de Morelos que viven con VIH.

**MATERIAL Y MÉTODOS.** Se formó una cohorte retrospectiva a partir de personas que viven con VIH y que asisten, cada seis meses, a los servicios de salud de Morelos para realizarse estudios de laboratorio. Los sueros de cada participante se analizaron para detectar anticuerpos contra el VHS-2, mediante una prueba comercial de ELISA tipo viral específica.

**RESULTADOS.** La cohorte inició con 301 muestras y una seroprevalencia de VHS-2 de 48.5%. Se presentaron 38.5 casos nuevos /100 años persona durante el seguimiento. Veintiún meses después del análisis basal, la mitad de la población estudiada que originalmente era seronegativa a VHS-2, presentó anticuerpos contra VHS-2.

**CONCLUSIONES.** La alta frecuencia de coinfección de VIH/VHS-2 que se encontró puede originar una progresión más rápida hacia el SIDA, así como una mayor transmisión del VIH.

**Palabras clave:** *coinfección VIH/VHS-2, Seroincidencia, VIH, VHS-2.*

### Abstract

**OBJECTIVE.** To describe herpes simplex virus type 2 seroprevalence and seroincidence among persons living with HIV in the State of Morelos, Mexico.

**MATERIAL AND METHODS.** HIV seropositive persons attended every six months to laboratory analyses for their follow up. Serum samples were analyzed to detect HSV-2 antibodies by ELISA methodology.

**RESULTS.** The retrospective cohort began with 301 samples, HSV-2 seroprevalence was 48.5%, seroincidence was 38.5 new cases / 100 person-years. Half of the persons HSV-2 seronegative at basal line were HSV-2 seropositive 21 months later.

**CONCLUSIONS.** High HIVHSV-2 co-infection was detected; the co-infection could be the origin of quick AIDS progression and higher HIV transmission.

**Keywords:** *HSV-2/HIV co-infection, Seroincidence, HIV, HSV-2.*

\*Centro de Investigaciones sobre Enfermedades Infecciosas, Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Morelos, México.

\*\*Facultad de Farmacia, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Cuernavaca, Morelos, México.

\*\*\*CAPASITS, Cuernavaca, Morelos, México.

Correspondencia: Dr. Miguel Angel Sánchez Alemán  
 Centro de Investigaciones sobre Enfermedades Infecciosas, Instituto Nacional de Salud Pública, Universidad Núm. 655 Col. Santa María Ahuacatitlán, Cerrada los Pinos y Caminera. Cuernavaca, Morelos, CP 62100. México.

Dirección electrónica: msanchez@insp.mx



## Introducción

El virus del herpes simple tipo 2 (VHS-2) es el principal agente causal del herpes genital y se transmite por contacto sexual. La infección permanece durante toda la vida del individuo debido a la latencia del virus en neuronas sensoriales, ocasionando reactivaciones clínicas o subclínicas, las cuales producen diseminación viral. Solo 20% de las personas infectadas presentan síntomas: se observan vesículas eritematosas en los genitales externos que pueden ir acompañadas de dolor, prurito y ardor; las lesiones se autolimitan, pero las recurrencias son comunes.<sup>1,2</sup>

La infección por VHS-2 posee mayor relevancia por su asociación con el VIH. Por una parte, el VHS-2 incrementa hasta tres veces el riesgo de adquirir VIH, debido posiblemente a que la ruptura de la mucosa genital originada por el VHS-2 facilita la entrada del VIH, además de que las reactivaciones del VHS-2 originan infiltrados celulares con linfocitos CD<sub>4</sub>, células blanco del VIH.<sup>3,4</sup> Por otra parte, la coinfección VIH/VHS-2 facilita la transmisión del VIH, ya que durante las reactivaciones del VHS-2 se presenta una mayor diseminación de VIH en el nivel genital.<sup>5,6</sup> La historia natural de ambas infecciones también se afecta durante la coinfección: se ha observado un aumento en la carga viral de VIH en plasma durante las reactivaciones por VHS-2,<sup>7,8</sup> además de que las reactivaciones herpéticas también pueden ocasionar una progresión más rápida hacia el SIDA.<sup>9</sup> En el sentido opuesto, la coinfección origina un mayor número de reactivaciones del VHS-2, con síntomas más severos y persistentes.<sup>10</sup> En México, se desconoce la magnitud de la coinfección VIH/VHS-2, por lo que el objetivo del presente trabajo fue conocer la seroprevalencia y la seroincidencia de VHS-2 en el caso de personas del estado de Morelos que viven con VIH.

## Material y métodos

Este trabajo derivó de un protocolo de tesis de licenciatura, aprobado por la Facultad de Farmacia de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos (UAEM). Se partió de un banco de muestras biológicas, que se formó durante los años 2003-2005, proveniente de personas que viven con VIH, no identificadas para los fines de este estudio, las cuales asistían semestralmente a los Hospitales Generales de Cuernavaca, Cuautla y Jojutla, en el estado de Morelos. En cada visita se obtuvieron dos muestras de sangre colectadas en tubos con EDTA: una muestra se empleó para la determinación de carga viral de VIH (COBAS AMPLICOR HIV-1 MONITOR Test v 1.5, Roche Applied Science); la otra muestra se utilizó para la determinación de linfocitos CD<sub>4</sub> (TriTEST CD4 FITC/CD8 PE/CD3 PerCP, Beckton Dickinson), servicios que ofrece la Facultad de Farmacia de la UAEM. La carga viral detectable se definió como aquella igual o mayor a 400 copias/ml, y la carga viral indetectable se clasificó como aquella menor a 400 copias/ml, según instrucciones del fabricante. Una alícuota de suero se conservó a -80°C, en la medición basal se buscaron anticuerpos contra VHS-2 a todos los sueros, en las mediciones subsecuentes solo se buscaron anticuerpos

en los sueros negativos de la medición previa. En todos los casos se utilizó un ensayo comercial anti-HSV-2(gG2) ELISA (IgG) de EUROIMMUN (Lübeck, Alemania), el cual se ha descrito con una sensibilidad de 100% y una especificidad de 89.2%.<sup>11</sup>

Para cada muestra se obtuvo la carga viral de VIH, la cuenta de linfocitos, el sexo de los participantes, y el tiempo que transcurrió entre cada una de las visitas. Debido a que se empleó un banco de muestras serológicas anónimas, localizar a los individuos que presentaron seropositividad a VHS-2 para su tratamiento o consejería no fue un objetivo del trabajo. Para el análisis de seroprevalencia se emplearon pruebas de  $\chi^2$  con un intervalo de confianza del 95% (IC<sub>95%</sub>). Para el seguimiento, se empleó el método de Kaplan-Meier para la estadística descriptiva, y el método de riesgos proporcionales de Cox para evaluar asociaciones, empleando en este último un modelo multivariante con las tres variables con las que se contaba: carga viral, cuenta de linfocitos CD<sub>4</sub>, y sexo. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 15.0.

## Resultados

En la medición basal se procesaron 301 muestras, de las cuales 146 presentaron anticuerpos contra el VHS-2, con una seroprevalencia de 48.5% (IC<sub>95%</sub> 42.9-54.1). Entre las mujeres, la prevalencia fue de 48.9% (45/92), similar a la detectada entre hombres: 48.3% (101/209), p=0.925. De los individuos con carga viral detectable, 48.7% presentó anticuerpos contra VHS-2 (93/191). No hubo diferencia estadísticamente significativa en comparación con los individuos con carga viral indetectable (48.2%, 53/110, p=0.935). Entre las PVV con <200 CD<sub>4</sub>, 50.8% (91/179) presentó infección por VHS-2, mayor al 45.1%(55/122) de las personas con 200 CD<sub>4</sub>. Sin embargo, este resultado no tuvo significancia estadística, p=0.327.

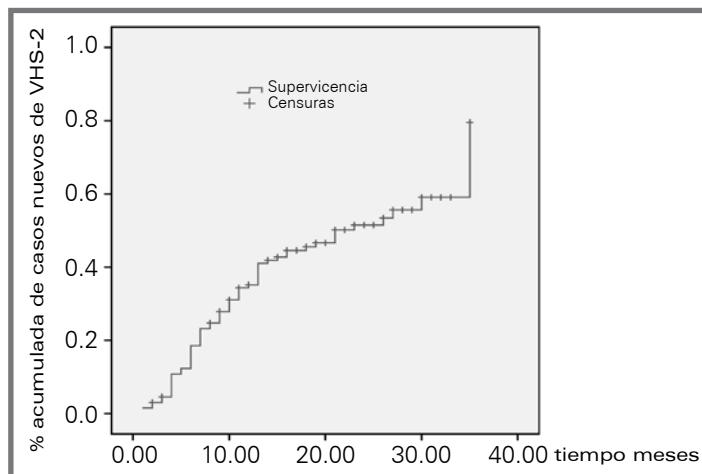
Considerando las 155 muestras negativas a VHS-2 de la medición basal, se obtuvo al menos una medición subsecuente de 131 individuos. Esta población aportó en promedio 15.93 meses de seguimiento. En total, se realizaron 264 mediciones y se detectaron 67 casos nuevos de infección por VHS-2. La incidencia acumulada fue de 51.14%(67/131), la densidad de incidencia fue de 38.5 casos nuevos/100 años persona (67 casos/174 años persona de seguimiento). En la gráfica 1 se presenta el análisis de sobrevida, empleando el método de Kaplan-Meier: se encontró que a los 9 meses (IC<sub>95%</sub> 6.53-11.47), 25% de la población de PVV, que era seronegativa en la medición basal, ya había adquirido la infección por VHS-2; y a los 21 meses (IC<sub>95%</sub> 11.90-30.10), la mitad de las PVV presentaba anticuerpos contra VHS-2.

Mediante el análisis de riesgos proporcionales de Cox, se encontró que los hombres tuvieron 1.20 veces más riesgo de infección por VHS-2 (IC<sub>95%</sub> 0.70-2.04) que las mujeres. Las personas con menos de 200 linfocitos CD<sub>4</sub> en la medición previa presentaron 1.20 veces (IC<sub>95%</sub> 0.73-1.98)

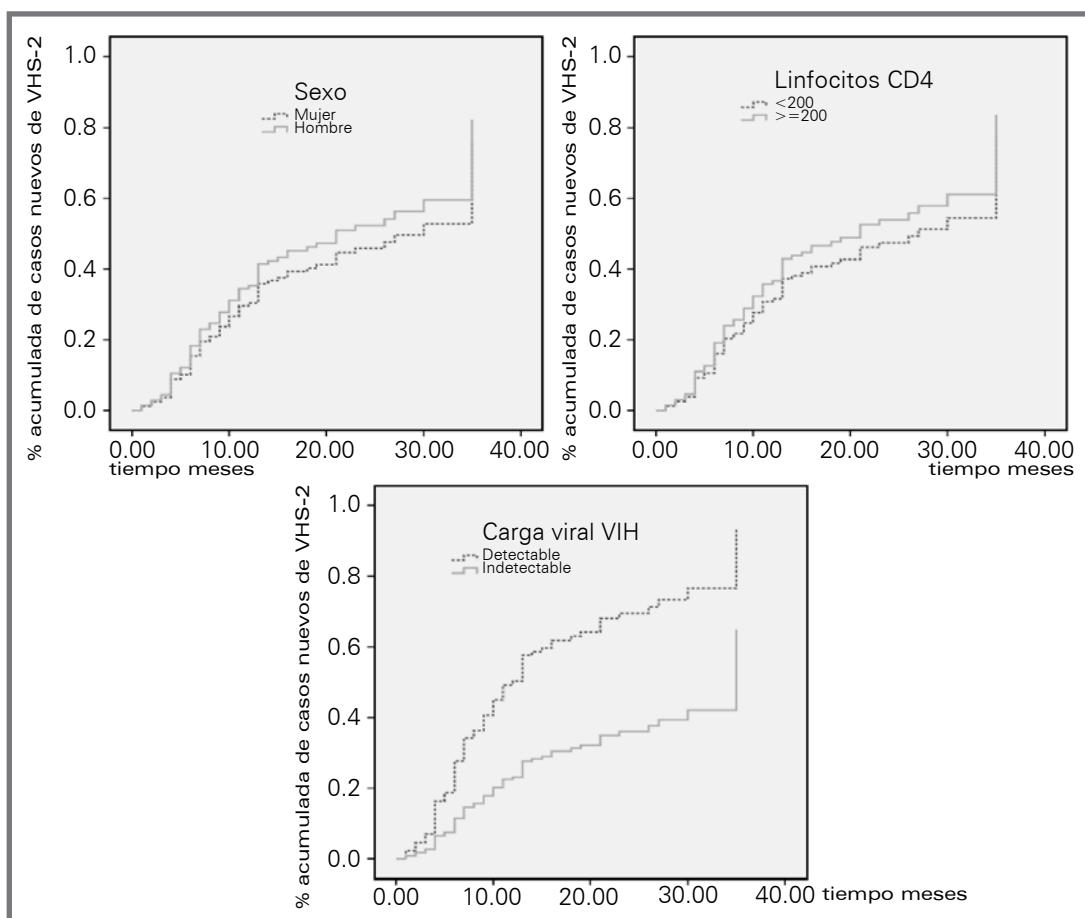
más riesgo de tener la infección, en comparación con quienes tenían 200 o más linfocitos CD<sub>4</sub>. Las personas con una carga viral de VIH detectable en la medición previa tuvieron 2.65 veces (IC<sub>95%</sub> 1.60-4.40) más riesgo de infección por

VHS-2, que aquellos con carga viral indetectable. La gráfica 2 muestra los esquemas de regresión de Cox para cada una de las variables analizadas.

**Gráfica 1**  
Incidencia de VHS-2 entre PVV de Morelos.



**Gráfica 2**  
Factores asociados a la infección por VHS-2 en PVV de Morelos.



## Discusión

La seroprevalencia de VHS-2, encontrada en la población analizada de Morelos (48.5%), es mayor a las detectadas en diferentes grupos poblacionales de México. La seroprevalencia de VHS-2 en estudiantes y adolescentes fue 5.7%-12.0%,<sup>12-14</sup> y entre mujeres en edad reproductiva de 18.1%-46.8%,<sup>15,16</sup> solo las trabajadoras sexuales de Chiapas y del DF tienen una seroprevalencia mayor: 65.1%<sup>17</sup> y 85.7%,<sup>18</sup> respectivamente. La población de PVV estudiada tiene casi el triple de la seroprevalencia de VHS-2 detectada en la población adulta de la Encuesta Nacional de Salud 2000, con 17.3%.<sup>19</sup>

Debido a la alta frecuencia de coinfección, como la hallada en el presente estudio, se recomienda la realización de serología para la detección de VHS-2 a todos los pacientes VIH positivos, tal como se hace actualmente en los Estados Unidos de América.<sup>20,21</sup> Las personas coinfectadas deben recibir consejería y terapia (aciclovir, valaciclovir, o famciclovir) contra VHS-2. Este tratamiento incide en: la recurrencia y la severidad de las ulceraciones del VHS-2; la transmisión del VIH; la carga viral de VIH en sangre y potencialmente en la progresión a SIDA, sobre todo en aquellos pacientes que aún no reciben la terapia antiretroviral altamente activa.<sup>8,22,23</sup>

La mitad de la población que inicialmente era seronegativa a VHS-2, ya era seropositiva a VHS-2 veintiún

meses después de la medición basal; las personas que adquirieron la infección por VHS-2 estarían, potencialmente, transmitiendo el VIH. Por consiguiente, es necesario reforzar los programas de prevención entre las personas que viven con VIH, tal como se ha sugerido en otros países.<sup>24</sup> La carga viral de VIH, detectable en la medición previa a cuando se detectaron anticuerpos contra VHS-2, fue un factor asociado a la adquisición de la infección. Es necesario investigar más a fondo esta variable, ya que en otros estudios se ha encontrado que la mayor carga viral está relacionada con falta de adherencia y con comportamientos sexuales de alto riesgo.<sup>25</sup>

Debido a que se empleó un banco de muestras biológicas surgido de una cohorte, se presentaron pérdidas durante el seguimiento, por lo que la seroincidencia de la infección por VHS-2 se estaría subestimando. La mayor limitación del presente trabajo es la falta de información demográfica, clínica, y de comportamiento sexual en la población estudiada. Sin embargo, se pone de manifiesto la importante magnitud de la coinfección VIH/VHS-2 en la población analizada de Morelos. Por lo tanto, este estudio coadyuva al reforzamiento de la detección de esta ITS en toda la población que vive con VIH, e incentiva las medidas de prevención en PVV.

## Referencias

- Whitley RJ, Roizman B. "Herpes simplex virus infections". *Lancet* 2001; 357: 1513-1518.
- Gupta R, Warren T, Wald A. "Genital herpes". *Lancet* 2007; 370: 2127-2137.
- 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: 45-52.
- Freeman EE, Weiss HA, Glynn JR, et al. "Herpes simplex virus 2 infection increases HIV acquisition in men and women: systematic review and meta-analysis of longitudinal studies". *AIDS* 2006; 20: 73-83.
- LeGoff J, Weiss HA, Gresenguet G, et al. "Cervicovaginal HIV-1 and herpes simplex virus type 2 shedding during genital ulcer disease episodes". *AIDS* 2007; 21: 1569-1578.
- Nagot N, Ouedraogo A, Konate I, et al. "Roles of clinical and subclinical reactivated herpes simplex virus type 2 infection and human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-induced immunosuppression on genital and plasma HIV-Levels". *J Infect Dis* 2008; 198: 241-249.
- Schacker T, Zeh J, Hu HL, et al. "Changes in plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA associated with herpes simplex virus reactivation and suppression". *J Infect Dis* 2002; 1718-1725.
- Celum CL, Robinson NJ, Cohen MS. "Potential effect of HIV type 1 antiretroviral and herpes simplex virus type 2 antiviral therapy on transmission and acquisition of HIV type 1 infection". *J Infect Dis* 2005; 191 Suppl 1: S107-S114.
- Hennessey KA, Giorgi JV, Kaplan AH, et al. "AIDS onset at high CD4+ cell levels is associated with high HIV load." *AIDS Res Hum Retroviruses* 2000; 16: 103-107.
- Schacker T, Zeh J, Hu HL, et al. "Frequency of symptomatic and asymptomatic herpes simplex virus type 2 reactivations among human immunodeficiency virus-infected men". *J Infect Dis* 1998; 1616-162.
- Eing BR, Lippelt L, Lorentzen EU, et al. "Evaluation of confirmatory strategies for detection of type-specific antibodies against herpes simplex virus type 2". *J Clin Microbiol* 2002; 40: 407-413.
- Abraham CD, Conde González CJ, Cruz Valdez A, et al. "Sexual and demographic risk factors for herpes simplex virus type 2 according to schooling level among Mexican youths". *Sex Transm Dis* 2003; 30: 549-555.
- Sánchez Alemán MA, Conde González CJ, Gayet C, et al. "Sexual behavior and herpes simplex virus 2 infection in college students". *Arch Med Res* 2005; 36: 574-580.
- Gutiérrez JP, Bertozzi SM, Conde González CJ, et al. "Risk behaviors of 15-21 years olds in Mexico lead to a high prevalence of sexually transmitted infections: results of a survey in disadvantaged urban areas". *BMC Public Health* 2006; 6: 49.
- Zamilpa Mejía LG, Uribe Salas F, Juárez Figueroa L, et al. "Prevalencia y factores asociados con sífilis y herpes genital en dos grupos de población femenina". *Salud Pública Mex* 2003; 45 Supl 5: s617-s623.
- Conde González CJ, Lazcano Ponce E, Hernández Girón C, et al. "Seroprevalencia de la infección por el virus herpes simplex tipo 2 en tres grupos poblacionales de la ciudad de México". *Salud Pública Mex* 2003; 45 Supl 5: s608-s616.
- Uribe Salas F, Hernández Avila M, Conde González CJ, et al. "Low prevalence of HIV and sexually transmitted

- disease among female commercial sex workers in Mexico City". *Am J Public Health* 1997; 87: 1012-1015.
18. Uribe Salas F, Conde González CJ, Juarez Figueroa L, et al. "Socio-demographic characteristics and sex practices related with herpes simplex virus type 2 infection in Mexican and Central American female sex workers". *Epidemiol Infect* 2003; 131: 859-865.
  19. Uribe Salas F, Palma Coca O, Sánchez Alemán MA, et al. "Population-based prevalence of antibodies against herpes simplex virus type 2 and sociodemographic characteristics in Mexico". *Trans R Trop Med Hyg* 2009; 103: 151-158.
  20. Strick LB, Wald A, Celum C. "Management of Herpes Simplex Virus Type 2 infection in HIV Type 1-Infected Persons". *Clin Infect Dis* 2006; 43: 347-356.
  21. Centers for Disease Control and Prevention; Health Resources and Services Administration; National Institutes of Health; HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, HIV Prevention in Clinical Care Working Group. "Recommendations for incorporating human immunodeficiency virus (HIV) prevention into the medical care of persons living with HIV". *Clin Infect Dis* 2004; 38: 104-121.
  22. Baeten JM, Strick LB, Lucchetti A, et al. "Herpes Simplex Virus (HSV)-Suppressive Therapy decreases plasma and genital HIV-1 levels in HSV-2/HSV-1 coinfecting women: A randomized, placebo-controlled, cross-over trial". *J Infect Dis* 2008; 198: 1804-1808.
  23. Nagot N, Ouédraogo A, Fouloungne V, et al. "Reduction of HIV-1 RNA levels with therapy to suppress herpes simplex virus". *N Eng J Med* 2007; 356: 790-799.
  24. Morin SF, Koester KA, Steward WT, et al. "Missed opportunities: Prevention with HIV-infected patients in clinical care settings". *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36: 960-966.
  25. Flaks RC, Burman WJ, Gourley PJ, et al. "HIV transmission risk behavior and its relation to antiretroviral treatment adherence". *Sexually Transmitted Diseases* 2003; 30: 398-404.

### Agradecimientos

Al personal que atiende a los pacientes que viven con VIH del Hospital General de Cuernavaca Dr. José G. Parres, del Hospital General de Cuautla Dr. Mauro Belaunzarán Tapia, y del Hospital General de Jojutla Ernesto Meana San Román.