



Herpes genitalaren ikerketa epidemiologiko, kliniko eta mikrobiologikoa Bilbo hirian

Mikele Macho-Aizpurua

Mikrobiologia Klinikoko eta Infekzioaren Kontroleko Zerbitzua. Basurto-ko Unibertsitateko Ospitalea. Bilbo, Espainia

2017ko maiatzaren 30ean jasota; 2017ko ekainaren 15ean onartuta

GILTZA-HITZAK

Sexu-transmisiozko gaitasunak.
Herpes genitala.
Herpes simple birusa.

Laburpena:

Aurrekariak. Herpes genitala (HG) osasun publikoaren arazo garrantzitsua da. MOEaren azken seroprebalentzia ikerketaren arabera bi herpes simple birus (HSB) motek eragindako HGaren prebalentzia munduan 500 milioi pertsonakoa da. Azken hamarkadetan 1 motatako HSBak eragindako HGaren kasuek gora egin dute, emakume gazteetan bereziki.

Helburuak. Gure ingurunean HGaren intzidentzia, HSB mota bakoitzaren proportzioa eta gaixoen ezaugarri epidemiologiko, kliniko eta terapeutikoak ezagutzea.

Metodologia. 2004ko urtarrila eta 2015eko abendua bitartean, Bilbo-Basurto ESIko STGen kontsultetan zaindutako pazienteetan oinarrituriko ikerketa epidemiologiko deskribatzaile erretrospektiboa.

Emaitzak. Lortutako emaitzen arabera, HGa duten pazienteen intzidentziak gora egin du, batez ere 1 motatako HSBaren infekzioa duten gaixoena. Azken hauek, 2 motatako HSBaren HGa duten pazienteekin alderatuz, emakume gazteak dira, primoinfekzio genitala paraitu ohi dute, euren bikotekideen aho-ehpainetako lesio herpetikoekin kontaktua izaten dute eta praktika sexual oralak eta joera homosexuala duten gizonak ohikoagoak izaten dira talde honetan. Prostituzioarekin erlazionaturko profil sexualak eta bestelako STGen aurrekariak sarriago agertzen dira 2 motatako HGa duten gaixoetan.

Ondorioak. Gure ingurunean 1 motatako HSBak eragindako HGa duten gizabanakoen tasa handitu egin da, batez ere emakume gazteetan. Lortutako informazioa aberasteko, interesgarria izango litzateke populazio orokorrean seroprebalentzia ikerketa bat egitea eta EAEIMSak lagin genitaletan isolatutako 1 motatako HSBaren jakinarazpenak jasotzea.

© 2017 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

Estudio epidemiológico, clínico y microbiológico del herpes genital en el área de Bilbao

Resumen:

Antecedentes. El herpes genital (HG) es un importante problema de salud pública. Según las últimas estimaciones de seroprevalencia de la OMS la prevalencia de HG por los dos tipos de virus herpes simple (VHS) es de 500 millones de individuos en todo el mundo. En las últimas décadas se ha observado un claro incremento de los casos de HG por el VHS tipo 1, sobre todo en mujeres jóvenes.

Objetivos. Conocer la incidencia del HG en nuestro medio, así como la implicación de cada tipo de VHS y las características epidemiológicas y clínico-terapéuticas de los enfermos con HG.

Métodos. Estudio epidemiológico descriptivo retrospectivo de los pacientes con HG atendidos en las consultas de ITS de la OSI Bilbao-Basurto a lo largo del periodo comprendido entre enero del 2004 y diciembre del 2015.

Resultados. Los resultados del trabajo indican un aumento importante de la tasa de incidencia de los pacientes con HG, sobre todo aquellos con infección por VHS tipo 1. Éstos corresponden principalmente, a diferencia de los enfermos con HG por VHS tipo 2, a mujeres jóvenes, con características clínicas de primoinfección genital, siendo más habitual en ellos el contacto previo con las lesiones herpéticas orolabiales de los contactos sexuales, las prácticas sexuales orales y la orientación homosexual en los hombres. El perfil sexual de riesgo relacionado con la prostitución y el antecedente de otras ITS son más frecuentes en los pacientes con HG por VHS tipo 2.

Conclusiones. La tasa de individuos con HG por VHS tipo 1 ha aumentado en nuestro medio, sobre todo en mujeres jóvenes. Para ampliar la información obtenida, sería interesante realizar un estudio de seroprevalencia en la población general e incorporar al SIMCAPV las notificaciones de VHS tipo 1 en muestras genitales.

© 2017 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

Epidemiological, clinical and microbiological research of genital herpes in the area of Bilbao

Abstract:

Background. Genital herpes (GH) is a major public health problem. According to the latest estimates of seroprevalence of WHO there were 500 million people worldwide with two types of herpes simplex virus (HSV) genital infection. In recent decades there has been a clear increase of GH caused by HSV type 1, especially in young women.

Objectives. The objective of this study was to analyze the proportion of HSV types 1 and 2 in genital infections and the epidemiological, clinical and therapeutics characteristics of the patients with GH.

Methods. Epidemiological retrospective study from STD clinic patients with GH of Bilbao-Basurto integrated health organization during years 2004–2015.

Results. The proportion of patients with GH increased during the study period, especially genital infections by HSV type 1. These infections were higher among young women, with first episode of GH and prior contact with a partner's oral-labial herpes, homosexual men and oral sex. Sexual behaviors associated with HSV type 2 infection were prostitution and prior STD.

Conclusions. An increase in the incidence of genital infections caused by HSV type 1 was found, especially in young women. To expand the obtained information, it would be interesting to conduct a seroprevalence study in the general population in our geographical area.

© 2017 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

PALABRAS CLAVE

Infecciones de transmisión sexual.
Herpes genital.
Virus del herpes simple.

KEYWORDS

Sexually transmitted infections.
Genital herpes.
Herpes simplex virus.

[Erredakzio-oharra]. Jatorrizko lan hau, egileak, maiatzaren 16an, Basurtuko Unibertsitate Ospitaleko ekitaldi-aretoan defendatu zuen doktorego-tesian —bikain cum laude azken kalifikazio lortu zuena— oinarritzen da. Doktorego-tesi hori Basurtuko Unibertsitate Ospitaleko Mikrobiologia eta Infekzioaren Kontroleko zerbitzuburu Ramón Cisterna Cancerek zuzendu zuen.

Sarrera

Gaur egun herpes genitala (HG) osasun publikoaren arazo garrantzitsuenetariko bat da eta ultzera genitalen kausa usua garapen bidean dauden herrialdeetan^{1,2}. Ondorio fisiko, psikiko eta ekonomikoak eragiteaz gain³⁻⁵, HGa izateak giza immunoeskasiaren birusa (GIB) transmititzeko arriskua areagotzen du eta haurdunaldian jaioberrien herpesa eragin dezake.

Infekzio honen prebalentzia aztertutako esparru geografiko eta populazioaren arabera den arren, argitalpen ezberdinen arabera, HGaren intzidentzia areagotzen ari da azken hamarkadetan eta egungo joera sozialak, demografikoak eta migratzaileak direla eta, HGa izateko arriskuan dagoen populazioak gora egiten jarraituko du.

Munduko Osasun Erakundearen 2012ko seroprebalentzia kalkuluen arabera, munduan HGaren prebalentzia 500 milioi pertsonakoa da. Hauetatik, 15 eta 49 urte bitarteko 140 milioi 1 motatako herpes simple birusari (HSB1) dagokio eta 417 milioi, berriz, 2 motatako herpes simple birusari (HSB2)^{1,2}.

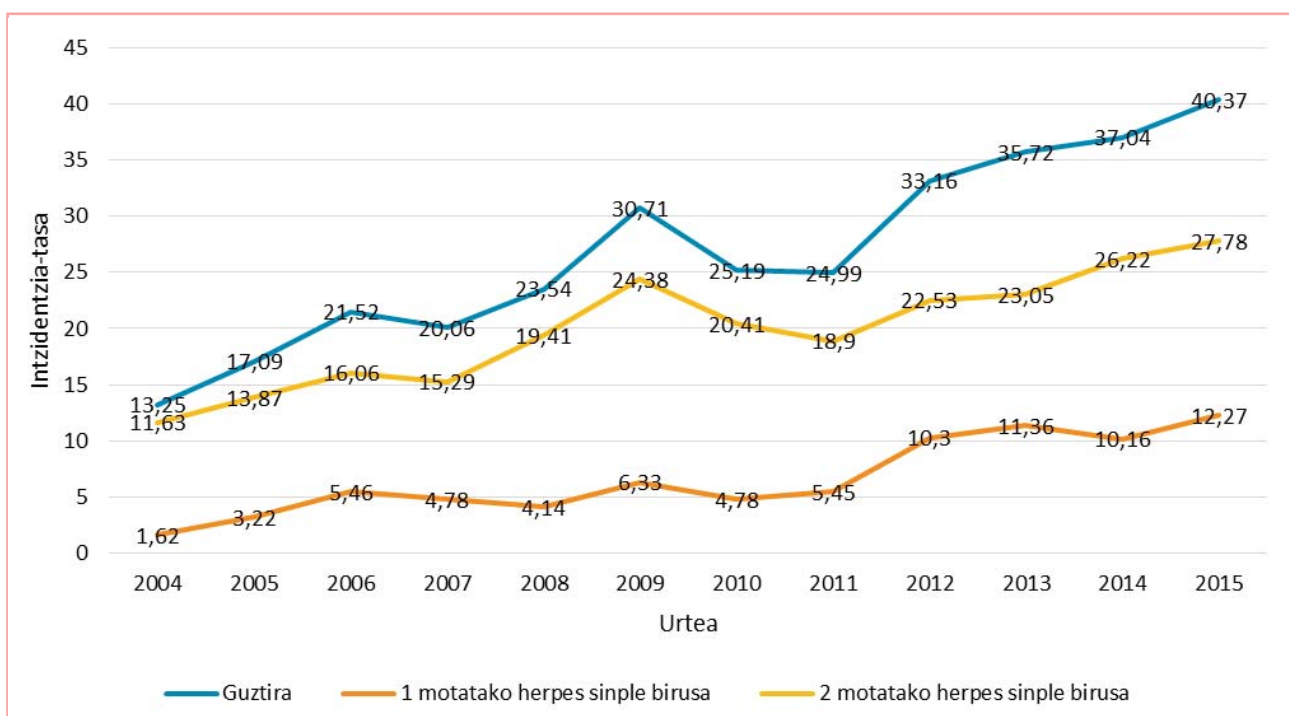
HGa herpes simple birusak (HSB) eragiten du, hau da, geruzadun DNA birusak, zeina bi motatan sailkatzen den: HSB1 eta HSB2. Azken hau HGaren eragilerik nagusia da, gaixotasunaren hiru laurdenak suposatzen dituelarik⁶⁻⁹. Alabaina, azken hiru hamarkadetan HSB1ak eragindako HGaren intzidentzia handitu egin da munduko garatutako herrialde ezberdinetan. HSB1ak eragin-

dako infekzioaren aldeko aldaketa epidemiologikoa bultzatu duten faktoreen artean, haurtzaroko HSB1aren seroprebalentziaren murrizketa dago, Amerikako Estatu Batuetan (AEB) egindako seroprebalentzia ikerketa batean antzeman den bezala¹⁰. Horrez gain, populazio orokorrean maila sozioekonomikoaren garapenak, ohitura higienikoen hobekuntzak eta familia muinaren aldaketa sozialak HSB1aren infekzioa adin nagusiagoetara atzeratu dute. Hori dela eta, infekzio hura izateko arriskuan dauden nerabe eta gazteen gorakadak eta sexu harremanen hasiera goiztiarrek, batez ere praktika orogenitalek^{7,11,12}, HSB1ak eragindako HGa duten gizabanakoen proportzioak gora egitea erraztu dute¹³.

Espanian Zaintza Epidemiologikoaren Sare Nazionalako Informazio Mikrobiologikoko Sistemak (IMS) ematen du HGaren inguruko informazio epidemiologikoa. Eskuratutako datuak mugatuak dira sisteman parte hartzen duten autonomia-erkidego eta laborategi kopuru eskasagatik. Alabaina, IMSak eskainitako informazioaren arabera, 2002. urtetik aurrera HSBak eragindako infekzio genitalen jakinarazpen kopuruak gora egin du¹⁴. Infekzio genital gehienen kausa HSB2a da, HSB1aren kasuak nahiko egonkor mantentzen direlarik denboran zehar¹⁵.

Estatu mailan gertatzen den antzera, Euskal Autonomia Erkidegoko Informazio Mikrobiologikoko Sistemak (EAEIMS) sexu-transmisiozko gaixotasunak (STG) jasotzen ditu 2004. urteaz geroztik, eta horien artean, HSB2aren infekzio genitala. Datu hauen arabera, 2005. urtetik aurrera HSB2aren infekzioak gora egin du¹⁶. IM-Sarekin alderatuz, EAEIMSk HSB2aren isolamenduak bakarrik jasotzen ditu, beraz, geure Autonomia Erkidegoan HGean HSB1ak duen eragina, intzidentzia-tasa eta eboluzioa ez dira ezagutzen.

Epidemiologikoki HGa gainontzeko STGengandik ezberdintzen da bere izaera infekzioso kronikoa dela



1. Irudi. Herpes genitalaren intzidentzia-tasaren bilakaera.

eta. Primoinfekzioa edo hasierako infekzio genitala sexu harremanen bidez gertatzen da, azalean edo mukosan dauden urradura txikietan zehar eta sublinikoa edo sintomatikoa izan daiteke. Azken kasu honetan, sintomak berez sendatzen dira egun batzuen buruan tratamendurik jaso gabe. Bilakaera klinikoan birusak alde aurretik jakin ezin diren berraktibazioak pairatzen ditu, zeinak berriritze klinikoak edo eskrezio biral asintomatikoen aldiak eragin ditzakeen. Eskrezio biral asintomatiko hauek dira birusa gainontzeko gizabana-koetara transmititzeko modurik ohikoenak¹⁷. Berraktibazioen tartean birusa asintomatikoak diren latentzia aldietan dirau, bizkarmuineko atal lunbosakroan, gongoil autonomiko eta sentsitiboetako neuronetan, hain zuzen ere¹⁸. Gaixotasun infekzioso hau, beraz, sendaezina da. Badirudi, sexu-transmisiozko infekzio bakterianoak eta GIBaren infekzioa arrisku populazio-talde jakinetan ohikoak izaten direla eta HGaren birusak, berriz, populazio-maila orokorragoak eta homogeneoagoak lortzen dituela¹⁹.

HGak kalte-maila zabala du²⁰, sintomatologia lokalar dagokionez, era asintomatikoetatik larrienera. Zeinu eta sintomarik arruntenak genitalen eremuan agertzen diren xixku eta ultzera mingarriak dira, eta azal eta mukosetako lesio horiekin batera sumina, azkura, disuria, uretritisa, zerbizitisa eta iztaietako adenopatia mingarriak azaldu daitezke²¹ ere. Uzkian eta zonalde perianalean lesioak proktitisarekin batera ager daitezke, gizon homosexualetan²² eta GIBa infekzioa dutenengan batez ere²³. Gainera, primoinfekzioan ohikoak izan daitezke sukarra, zefalea, mialgiak eta ondoeza bezalako sintoma sistemikoak²¹. Berriritze klinikoak ugariagoak dira HSB2ak eragindako HGean eta sintoma lokal zein sistemikoak arinagoak eta iraupen laburragoak izaten dira²¹.

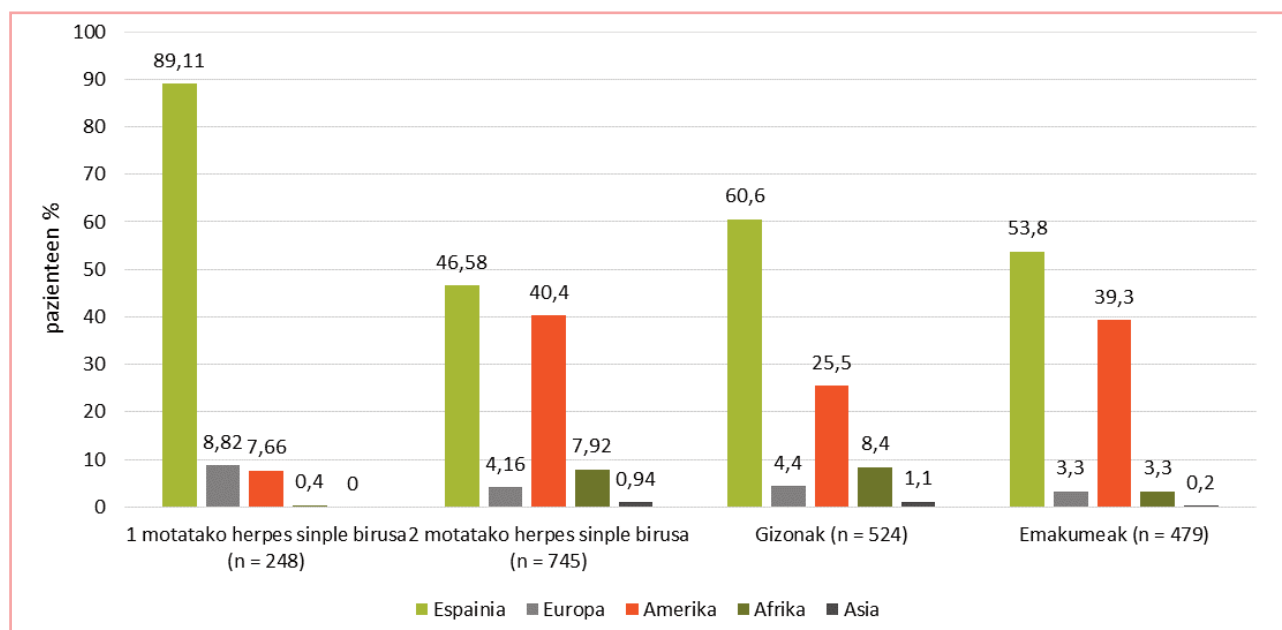
HGaren diagnostiko klinikoa egitea nahiko erraza izaten da, baina birus eragilea ezagutzeko eta atipikoak edo ez-ohikoak diren genitaletako lesioak egokiro iden-

tifikatzeko funtsezkoa da baieztapen mikrobiologikoa egitea²⁴. Horretarako, aztertzen diren laginik ohikoenak azal eta mukosako lesioak izaten dira eta birusaren isolamendua hazkuntza biralaz zelula-lerroetan²⁵⁻²⁷ edota genomaren detekzioa biologia molekularren teknikak erabiliz lortzen da²⁸⁻²⁹. Teknika serologikoak, hau da, HSBaren aurkako antigorputzak antzemateak, HGaren diagnostikora heltzea laguntzen du, aipaturiko metodo mikrobiologiko zuzenak burutu ezin direnean edota horiek emaitza negatiboa ematen dutenean, batez ere^{26,30,31}.

Gaur egun, HGaren tratamendurako eraginkorrak diren antibiralak nukleosidoen analogoak dira: aziklobirra, balaziklobirra eta famziklobirra³². Medikamentu hauek agerraldi klinikoan iraupena eta larritasuna murrizteko erabiltzen dira eta berriritzeen kopuru altua jasaten duten gaixoei tratamendu antibiral supresorea iraupen luzez eman ahal zaie agerraldi zein eskrezio biral asintomatikoen aldiak gutxitzeko³³.

Bi HSB motek azaleratutako HGaren gaixotasun klinikoa bereiziezina bada ere, garrantzitsua da infekzio genitala eragin duen birus mota identifikatzea gaixotasunaren bilakaera klinikoa eta zenbait ezaugarri epidemiologiko desberdinak direlako bi birus motetan^{18,21,34}.

Esate baterako, HSB1agatiko HGa ugariagoa da emakume gazteetan¹¹, gizonezko homosexualetan^{11,12} eta babesik gabeko harreman sexual orogenitalak ditzutenetan¹¹. HSB2agatiko HGa duten gaixoei alderatuz, HSB1aren HGa kasu sintomatiko gehienak primoinfekzioak izaten dira²¹, birus mota honek bereritze¹⁸ eta eskrezio biral asintomatikoen aldi gutxiago eragiten baititu. Hori dela eta, birusa transmititzeko arriskua urriagoa da eta tratamendu supresorearen erabilpena ez da ohikoa izaten paziente hauetan. HSB2agatiko HGa dutenak, ostera, profil sexual edo arrisku-faktore sexual gehiagorekin erlazionatzen dira, hala nola, GIBaren infekzioa³⁵ edota bestelako STGen aurrekariekin, prostituzioarekin eta bikotekide kopuru



2. Irudi. Jaioterriaren banaketa sexua eta herpes simple birus motaren arabera.

altuarekin³⁶. Berreritze klinikoaren maiztasuna altuagoa izaten denez gero, transmisio arriskua ere altua izaten da eta maiz, tratamendu supresorea erabili behar izaten dute gaixoen infekzioa kontrolpean izateko³⁷.

Aipaturiko alde horiek direla eta, interesgarria da HGaren azterketa eta ebaluazio orokorra egitea, eta baita bi birus moten arteko konparaketa burutzea ere. Hortaz, geure eremu geografikoan HGaren inguruko ezagutza aberasteko asmoz, Bilbo-Basurtu Erakunde Sanitario Integratuan (Bilbo-Basurtu ESI) gaixotasun honi buruzko ikerketa epidemiologiko deskribatzailea egitea proposatu da lagin genitalean isolatutako bi HSB moten intzidentzia eta eboluzioa ezagutzeko eta infektatutako gizabanakoen ezaugarri kliniko, epidemiologiko eta seksualak alderatzeko.

Materiala eta metodologia

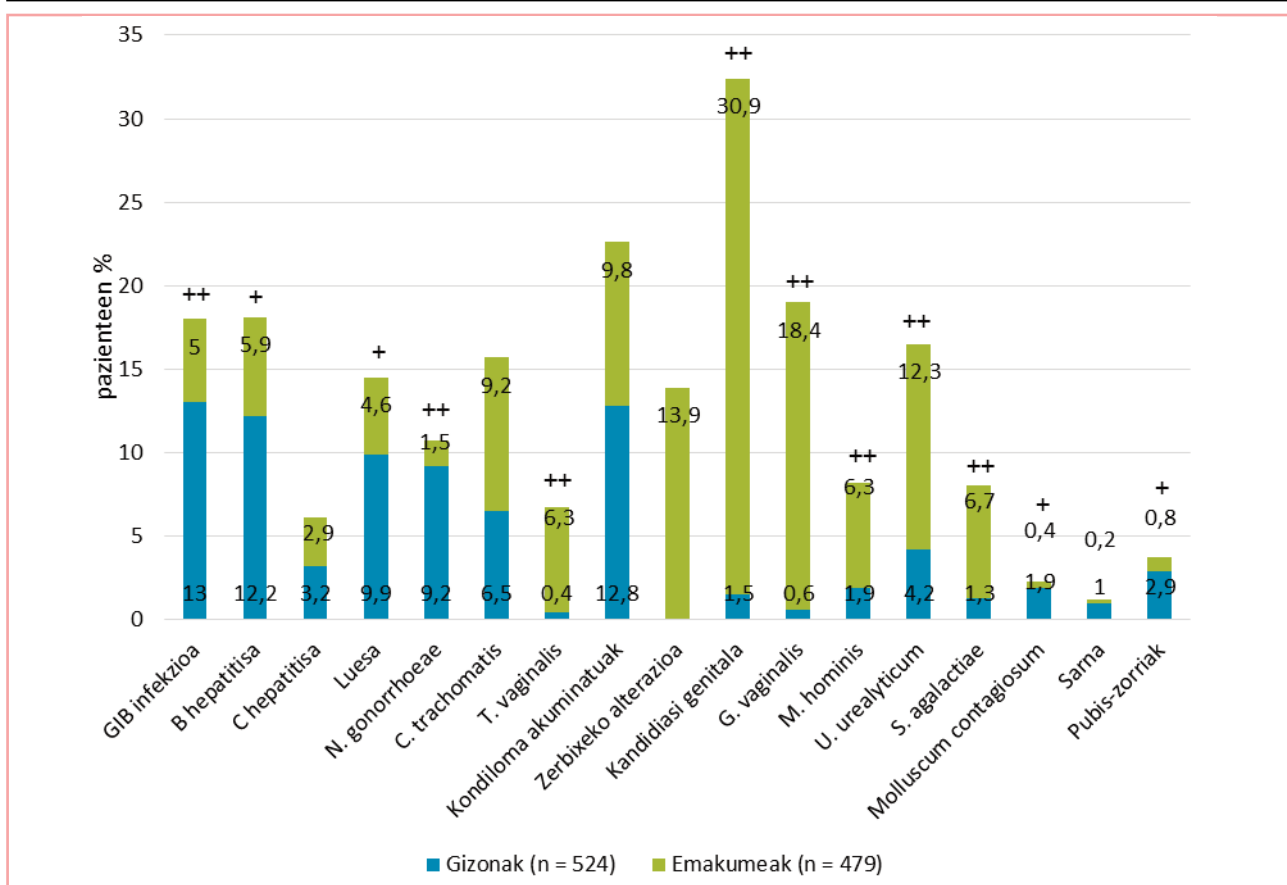
2004ko urtarrila eta 2015eko abendua bitartean, Bilbo-Basurtu ESIan dauden STGen kontsultetan zaindutako pazienteen lagin genitaleko HSBen isolamenduak eta ezaugarri soziodemografikoak eta seksualak aztertzeke, ikerketa epidemiologiko deskribatzaile erretrospektiboa diseinatu da.

Aipaturiko denbora-tartean Bilbo-Basurtu ESIko bi STGen kontsultetan, hau da, Basurtu Unibertsitate Ospitalean eta Bombero Etxaniz osasun-zentroan, zaindutako pazienteak bildu dira.

Paziente horien lagin genitaleko HSBen isolamenduak, hazkuntza biralaz edo mikrobiologia molekularraz, Basurtu Unibertsitate Ospitaleko Mikrobiologia

Zerbitzuaren laborategian burutu dira. STGen bi kontsultek osasun-estaldura eskaintzen diote Bilbo Hiriko populazioari, zeinak azterketa aldiaren batezbesteko 349.150 biztanle izan dituen. Paziente bakoitzaren historia klinikoaren informaziotik abiatuta, honako aldagaiak aztertu dira: soziodemografikoak (adina, sexua, jaioterria, kontsultaren jatorria), seksualak (joera sexuala, ohiko praktika sexualak, bikotekide kopurua, antisorgailuen erabilera, profil sexuala, STGen aurrekariak), klinikoak (sintoma eta zeinuak, lesio herpetikoekin kontaktua, transmisio-mekanismoa eta bidea, infekzioaren etapa, bilakaera klinikoa), mikrobiologikoak (birus-mota, lagin-mota, proba diagnostikoa) eta terapeutikoak (jasotako tratamendua).

Datuen analisi estatistikoari dagokionez, aldagai kualitatiboen azterketa deskribatzaileko frekuentziak eta ehunekoak erabili dira eta aldagai kuantitatiboetarako batezbestekoak eta desbideratze estandarra (DE). Aldagai kuantitatiboen eta bi kategoriadun aldagai kategorikoen arteko harremana aztertzeke Student-en T proba edo Wilcoxon-en proba erabili dira. Aldagai kuantitatiboen eta bi kategoria baino gehiagoko aldagai kualitatiboen arteko konparaziorako bariantzaren analisia edo Kruskal-Wallis-en proba erabili dira. Aldagai kategorikoen arteko erlazioa frogatzeko Chi karratua edo Fisher-en proba zehatza erabili dira. Bestalde, HSB2ak eragindako HGaren agerpenari loturiko faktoreak aztertzeke, lehendabizi, aldagai bakarreko analisia burutu da eta, ondoren, aldagai anitzeko erregresio logistikoen ereduak erabili dira. Datuok



3. Irudi. Sexu-transmisiozko gaixotasunen eta infekzio genitalen aurrekarien banaketa sexuaren arabera. $p < 0.05$; $p < 0.001$.

odds-ratio (OR) eta %95eko konfiantza-tarteekin (KT) aurkeztu dira. Horrez gain, ereduaren aurrerako ahalmena kurbaren azpialdeko azalerarekin, AUC edo ROC (receiver operating characteristic), aztertu da³⁸. Emaizta orotan $p < 0,05$ balorea aurkeztu zuten emaitzak estatistikoki adierazgarriak kontsideratu dira. Datuak SAS for Windows statistical softwarean, 9.2 bertsioa (SAS Institute, Inc., Carey, NC) aztertu dira.

Emaitzak

Ikerlan honetan HGa izan duten 1.003 pazienteren (524 gizon eta 479 emakume) 1.516 lagin positibo lortu izan dira. Paziente gehienak Bombero Etxaniz osasun-zentroaren STGen kontsultara abiatu ziren (%85,7). Gizabanakoen batezbesteko adina 34,4 urtekoa (DE = 10,6) izan zen eta gehiengoak, hau da, 745 gaixoeak (%74,3) HSB2ak eragindako HGa aurkeztu zuten. 248 pazientek (%24,7) HSB1agatiko HGa izan zuten eta 10 pazientek (%1) bi birus moten aldibereko infekzio genitala. Pazienteen kopuruak ikerlanak iraundu zuen bitartean gora egin zuen (41 2004an eta 125 2015ean; 224 lehen urte-aldian eta 451 azkenengoan). Era honetan, Bilbo Hiriko 14 urte baino gehiagoko populazioa kontuan hartuz, HGaren intzidentzia-tasa orokorra urtean 100.000 biztanleko 13 kasutakoa izan zen 2004an eta 40 kasutakoa 2015ean. Bestalde, HSB1aren infekzio genitala zuten pazienteen proportzio altuagoa antzeman zen azkeneko urte-aldian (%30,7) aurrekoekin alderatuz (%21 2004-2007 urte-aldian eta %19,9 2012-2015 urte-aldian) ($p = 0,001$).

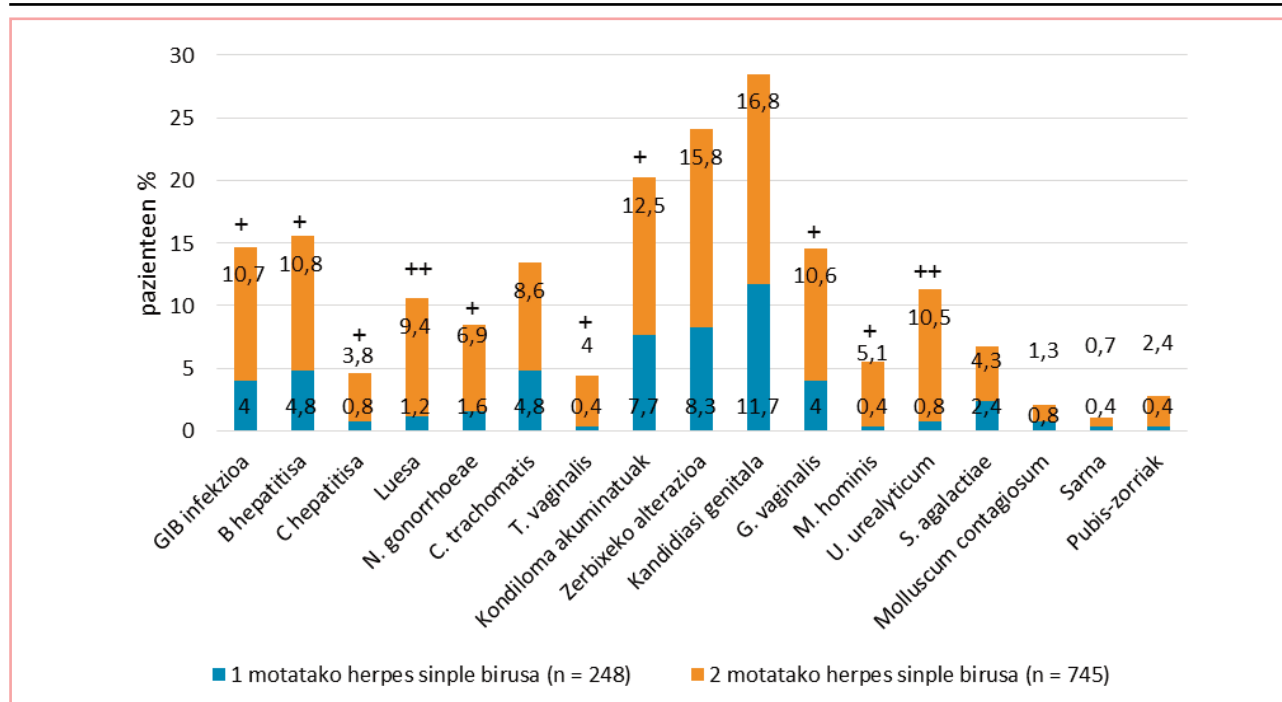
Pazienteen %52,2 gizonezkoak izan ziren eta batezbesteko adin orokorra 34,4 urtekoa (DE=10,6) izan zen. HSB2ak eragindako HGa zuten pazienteen batezbesteko adina 36 urtekoa (DE=10,6) izan zen eta ge-

hiengoak gizonezkoak izan ziren (%55). Aldagai bakarreko analisi estatistikoan gizonezkoek HSB2aren HGa izateko arrisku altuagoa aurkeztu zuten eta adina arrisku horren aldagai independenteetako bat izan zen.

HSB1aren infekzio genitala zutenak, berriz, emakumezkoak izan ziren batez ere (%55,5) eta batezbesteko 29 urte (DE=8,9) zituzten ($p < 0,05$). HSB1ak eragindako HGa aurkeztu zuten pazienteen igoera emakumezko zein gizonezkoetan antzeman zen, azken hauetan nabarmenagoa izanik igoera hori. HSB1aren infekzio genitala zuten gizonezkoen proportzioa lehen urte-aldian %27,7koa izan zen eta azken urte-aldian %50ekoa ($p = 0,029$).

Pazienteen gehiengoak Espainian jaio zen (%57,3) eta Amerika izan zen bigarren jaioterri usua (%32,1). Amerikarren artean, Ipar Amerikako bi paziente izan ezik, gainontzekoak Hego Amerikakoak izan ziren, Kolonbia (86 paziente), Bolibia (63 paziente) eta Brasil (51 paziente) herrialdeetakoak, batik bat. HSB1aren infekzioa zuten gaixoen %89,1 autoktonoak izan ziren, HSB2aren HGa zutenen artean Hego Amerikan jaio zirenen proportzio altua (%40,4) nabarmena izanik ($p < 0,0001$). Izan ere, Espainiatik kanpoko jaioterria HSB2ak eragindako HGa izateko arrisku altuagoarekin erlasionaturiko aldagai independenteetariko bat izan zen. Autoktonoen proportzioa altuagoa izan zen gizonezkoen artean (%60,6) eta Amerikan jaio zirenen artean, berriz, emakumezkoak ohikoagoak izan ziren (%39,3) ($p < 0,0001$).

Pazienteen %89,7 heterosexualak izan ziren, emakumezkoak batez ere (%99,8). Homosexualak gaixoen %8,9 izan ziren, guzti horiek gizonak izanik (%17) ($p < 0,0001$). Ez zen desberdintasun adierazgarririk lortu HSB mota kontuan hartuz ($p = 0,3858$). Genero-



4. Irudi. Sexu-transmisiozko gaixotasunen eta infekzio genitalen aurrekarien banaketa herpes simple birus motaren arabera. $p < 0,05$; $p < 0,001$.

talde bakoitzean egindako analisi estratifikatuan, berriz, gizonezko heterosexualek proportzio altuagoan aurkeztu zuten HSB2aren HGa (%82,6) eta homosexualak, berriz, ugariagoak izan ziren HSB1aren infekzioa izan zuten paziente gizonezkoetan (%24,5) (p 0,046).

Pazienteen ohiko praktika sexualei dagokienez, ez zen desberdintasun adierazgarririk lortu HSB moten eta praktika genital eta analen artean (p>0,05). Dena den, jardun sexual orala maizagoa izan zen HSB1aren infekzio genitala zuten pazienteetan (%93,9) (p<0,0001).

HGa transmititzeko mekanismorik nagusia babesik gabeko harreman sexual heterosexualek (%89,6) izan ziren, HSB motaren arabera desberdintasun adierazgarririk lortu gabe (p = 0,499). HSB2ak eragindako HGa zuten pazienteetan transmisio-biderik ohikoena bagingala (%99,9) izan zen eta HSB1aren infekzioa zutenean, berriz, bide orala (%95,5) (p<0,0001). Ez zen desberdintasun adierazgarririk lortu transmisio-bide anala eta HSB motaren arteko konparaketan (p=0,3462).

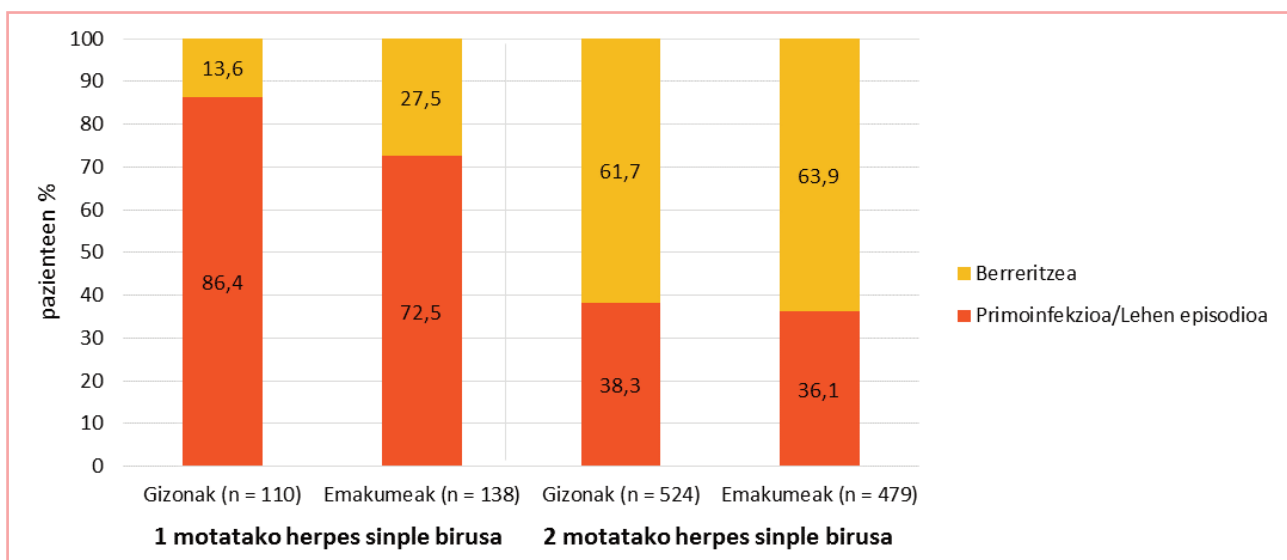
HSB1ak eragindako HGa zutenen %22,9k bikotekidearen aho-ezpainetako lesioekin kontaktua izan zuen (p<0,0001) eta HSB2aren infekzioa zutenen %18,4k, ordea, genitaletako lesio herpetikoekin (p=0,0013). Aldagai anitzeko analisisian, azken datu hau, HSB2aren HGa izateko arrisku altuagoarekin independenteki erlazionaturiko aldagaietako bat izan zen.

HGaren diagnostiko mikrobiologikorako laginik ugariena lesio genitala (%87,9) izan zen eta hazkuntza birala (%87,6) proba mikrobiologikorik erabiliena, HSB motaren arabera ezberdintasun adierazgarririk lortu ez zelarik (p=0,0832).

HSB1 eta HSB2aren infekzioa zuten pazienteen sintomarik ohikoena eremu genitaleko ultzera eta xixkuen lesio mingarriak izan ziren (%83,5 eta %85,5, hurrenez hurren). HGaren bestelako sintomak, hala nola, sumina (%37,1), iztaietako linfadenopatia (%29), pruritoa (%26,6), disuria (%13,7) eta sukarra eta ondoeza (%10,9) arruntagoak izan ziren HSB1ak eragindako HGa zuten pazienteetan (p<0,05).

HGaren primoinfekzioa edo lehen episodioaren sintoma eta zeinu fisikorik arruntenak zonalde genitaleko ultzera eta xixkuen lesio mingarriak (%82,4), sumina (%32,1), iztaietako linfadenopatiaren haztapena (sintomen %24,6 eta zeinuen %32,1), disuria (%11,8) eta sukarra eta ondoeza izan ziren (%9,9) (p<0,0001). Horrez gain, HGaren lehen episodioa zuten emakumezkoetan ohikoak izan ziren bai sintoma zein zeinu gisa leukorrea (%11,5 eta %5,7, hurrenez hurren) eta zerbizitisa (%5,9), berrerritzeekin alderatuz (p<0,0001). HGaren berrerritzeetan genitaletako xixku eta ultzera mingarriak sarriagoak izan ziren (%97,5) (p<0,0001). HSB1ak eragindako HGa izan zuten pazienteen artean, gizonezkoek esanguratsuki maizago pairatu zuten disuria (%20), meatitisa (%6,4) eta proktitisa (%3,6), emakumezkoetan ohikoagoa izan zelarik pruritoa (%32,6) (p<0,05). Aipatzekoa da HSB2ak eragindako HGaren lehen episodioa izan zuten 3 pazienteek sintoma neurologiko iragankorrak azaldu zituztela, hala nola, beheko gorputz-adarretako parestesiak eta hipoestesiak, hemiparesia eta HSB2aren ondoriozko meningitis aseptikoa. Horrez gain, 18 pazienteek herpes bipolar sintomatikoa aurkeztu zuten, eremu genitaleko eta nerbio trigeminoak inerbaturiko aurpegiko aldibereko lesio herpetikoak, hain zuzen ere. Kaltetutako gaixo gehienek, 14 pazienteek, HSB1ak eragindako HGaren diagnostikoa izan zuten, kasu guztiak lehen episodio klinikoak izan zirelarik. Horietariko 5 pazienteek aho-ezpainetako lesio herpetikoekin kontaktua izan zutela adierazi zuten. Genitalen kanpoko lesioen baieztapen mikrobiologikoa 10 gizabanakoetan burutu zen, horietatik 8 HSB1ari positiboak izanik. Herpes bipolarren klinikari dagokienez, 8 pazienteek aho-barrunbean ultzera mingarriak nabaritu zituztela eta faringitisaren eta konjuntibitisaren sintomak izan zituztela adierazi zuten. Aldagai bakarreko analisisian, herpes bipolarren aurkezpen klinikoa HSB2aren HG izateko arrisku baxuagorekin erlazionatu zen.

Diagnostikatutako HGaren etapari dagokienez, desberdintasun adierazgarriak lortu ziren HSB motaren arabera. Pazienteen %52,4 HGaren berrerritze batenga-



5. Irudi. Diagnostikatutako infekzioaren etapa herpes simple birus motaren eta sexuaren arabera.

tik abiatu zen STGen kontsultara, gehienak HSB2aren infekzio genitalarekin (%62,7). Aldagai bakarreko analisisian HGaren berreritzea izateak HSB2aren infekzio genitala izateko 6,18 arrisku altuagoa suposatu zuen eta HGaren episodio klinikoaren aurrekaria independenteki erlazionatu zen HSB2aren HGa izateko arrisku altuagoarekin aldagai anitzeko analisisian. Pazienteen %47,6ak, berriz, HGaren lehen episodioa aurkeztu zuen eta horietatik %78,6 HSB1aren infekzioari egokitu zitzaion ($p < 0,0001$). Ez zen desberdintasun adierazgarriarik lortu HGaren etaparen eta pazienteen sexuaren arteko konparaketan ($p = 0,569$), HSB motaren arabera aldagai anitzeko analisisian. Izan ere, HSB1aren infekzioa zuten gizabanakoen artean, gizonezkoak ugariagoak izan ziren lehen episodio klinikoaren diagnostikoan (%86,4) emakumezkoekin alderatuz (%72,5) ($p = 0,008$). Bestalde, 30 urte baino gutxiagoko adin-tarteetan HGaren primoinfekzio edo lehen episodioaren proportzioak altuagoak izan ziren ($p = 0,030$).

HGaren berreritze gehien izan zuten pazienteak HSB2aren infekzio genitala zutenak izan ziren, maiztasun altuenetik baxuenera, berreritze bakarria urtean (%29,5), 2-4 berreritze (%15,3) eta 6 berreritze baino gehiago (%14,7). HSB1aren infekzioa izan zuten gehienek, ordea, ez zuten geroko berreritze klinikorik izan (%72,9) ($p < 0,0001$). Aldagai bakarreko analisisian urtean 2 edo errekurjentzia kliniko gehiago pairatzeak HSB2aren infekzio genitala izateko 10,52 arrisku altuagoa suposatu zuen. Ez zen ezberdintasun esanguratsurik lortu, berriz, urteko berreritzeen kopurua eta pazienteen sexuaren artean ($p = 0,748$).

Pazienteen %13,7ak ez zuen tratamendu antibiralik jaso. Gainontzekoetan aziklobirra izan zen (%34,4) antibiralen artean erabiliena. Gaixotasunaren bilakaera klinikoa ona izan zen %98,4 kasuetan eta ez zen ezberdintasun adierazgarriarik lortu HSB motaren ezta pazienteen sexuaren arabera ($p > 0,05$).

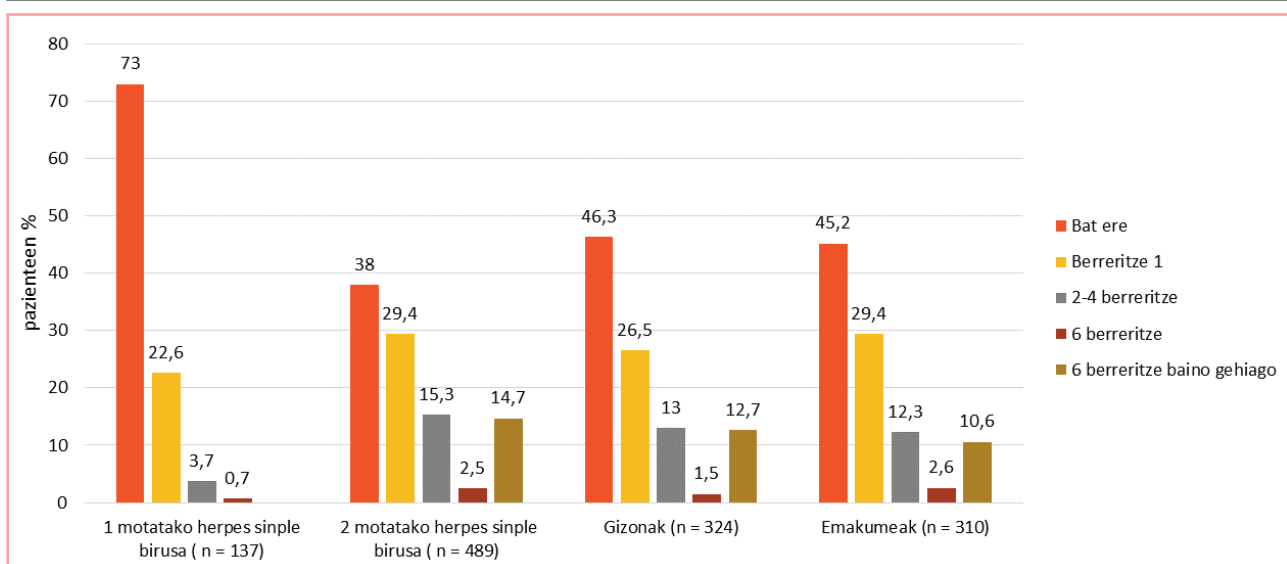
HGa izan zuten pazienteetan profil sexual arrunte-nak bikotekide egonkorra (%73,7) eta noizbehinkako kontaktu sexuala izatea (%31,1) izan ziren. Profil sexual jakin batzuk, hala nola, prostituzioa erabiltzea

(%9,4), prostituzioan aritzea (%6,9), prostituzioan aritu izana (%3,6) eta droga parenteralen drogazale ohia izatea (%3,2) HSB2ak eragindako HGa izan zuten pazienteetan sarriagoak izan ziren ($p < 0,05$). Aldagai anitzeko analisisian, bada, prostituzioarekin erlazionaturiko profil sexuala HSB2aren HGa izateko arrisku altuagoarekin erlazionaturiko aldagai independente-etariko bat izan zen.

Pazienteen generoa kontuan hartuz, noizbehinkako kontaktu sexuala izatea (%45,8), prostituzioa erabiltzea (%15,5), GIB positiboa den bikotekide egonkorra izatea (%4,2) eta prostituzioan aritzen den bikote egonkorra izatea (%1,7) ugariagoak izan ziren gizonezkoetan. Emakumezkoetan, berriz, maizagoak izan ziren bikotekide egonkorra izatea (%80,2), prostituzioan aritzea (%10,6) eta prostituzioan aritu izanaren aurrekaria (%5,4) bezalako profil sexualak ($p < 0,05$).

Azken urtean pazienteek izan zuten bikotekide edo kontaktu sexualen kopuruari dagokionez, gehiengoak bikote edo kontaktu bakarria izan zuen (%47,3), 2 eta 5 bitarteko bikote-kopurua jarraiki (%32,1). HSB1aren HGa izan zutenen artean ere ohikoagoa izan zen 5 bikotekide baino gutxiago izatea; HSB2aren infekzio genitala zutenen artean, aldiz, 20 bikotekide baino gehiago izatea ugariagoa izan zen aurrekoekin alderatuz (%11,1) ($p < 0,0001$). Pazienteen sexua kontuan harturik, emakumezkoen artean bikotekiderik ez zutenak (%4), bikote bakarria zutenak (%55,7) eta 20 bikote baino gehiago zutenak (%11,8) ugariagoak izan ziren proportzionalki gizonezkoekin alderatuz ($p < 0,0001$). Joera sexualari dagokionez, heterosexualetan bikote bakarria izatea (%50,4) eta 2 eta 5 bikote artean izatea (%33) izan zen arruntena. Praktika homosexualak zituztenen artean, berriz, ugariagoak izan ziren 6 eta 10 bikote (%15,7) eta 11 eta 20 bikote (%13,5) zituztenak. Azkenik, joera bisexuala zutenak izan ziren azken urtean 20 bikote baino gehiago izan zuten gehiengoak (%42,9) ($p < 0,0001$).

Pazienteen gehiengoak ez zuen inolako antisorgailu metodorik erabiltzen (%40,9), eta sistemaren bat erabili zutenen artean preserbatiboa (%39,3) izan zen usua.



6. Irudi. Urteko berreritzeen kopuruaren banaketa herpes simple birus motaren eta sexuaren arabera.

Heterosexualetan arrunta izan zen antisorgailurik ez erabiltzea (%44,3) beste joera sexuarekin alderatuz; izan ere, homosexualak (%87,6) eta bisexualak (%85,7) hesimetodoak erabili ohi zituzten ($p < 0,0001$). Pazienteen adina kontuan hartuz, antisorgailurik erabiltzen ez zituztenak 30 eta 39 urte bitartekoak (%38) eta 40 urte edo nagusiagoak (%31,4) izan ziren batez ere. Antisorgailu mota nagusienak, hala nola, preserbatiboa (%36), ahobideko (%33,3) eta baginako antisorgailuak (%37) ugariagoak izan ziren 30 eta 39 urte bitartean ere. Umetoki barneko antisorgailuak (%46,9), emakumezkoen (%70) eta gizonezkoen (%100) antisorgailu kirurgikoak eta azalazpiko antisorgailu hormonalak (%84,6) sarriagoak izan ziren 40 urte edo nagusiagoak ziren pazienteetan ($p < 0,0001$).

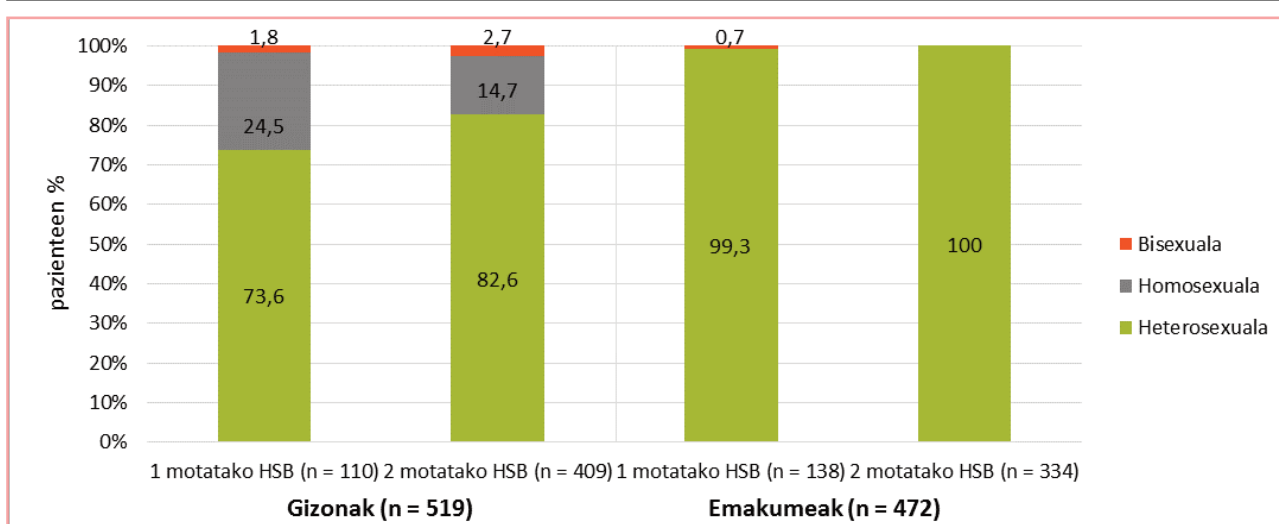
Gaixoen %48,7ak STGen edo infekzio genitalen aurrekariren bat gutxienez izan zuen. GIB infekzioa (%13), B hepatitis (%12,2), luesa (%9,9), *Neisseria gonorrhoeae* (%9,2), *Molluscum contagiosum* (%1,9) eta pubis-zorriak (%2,9) esanguratsuki arruntagoak izan ziren gizonezkoetan emakumezkoetan baino ($p < 0,05$). Azken hauetan, berriz, *Trichomonas vaginalis* (%6,3), kandidiasi genitala (%30,9), *Gardnerella vaginalis* (%18,4), *Mycoplasma hominis* (%6,3), *Ureaplasma urealyticum* (%12,3), eta *Streptococcus agalactiae* (%6,7) sarriagoak izan ziren ($p < 0,05$). HSB2aren infekzioa izan zuten gizabanakoez esanguratsuki honako STGen aurrekariak adierazi zituzten maiztasun altuetik baxuenera: kondiloma akuminatuak (%12,5), GIB infekzioa (%10,7), B hepatitis (%10,8), luesa (%9,4), *N. gonorrhoeae* (%6,9), *T. vaginalis* (%4), C hepatitis (%3,8) eta pubis-zorriak (%2,4). Aurrekari hauek, HSB1aren infekzioa zuten pazienteekin alderatuz, estatistikoki adierazgarriak suertatu ziren ($p < 0,05$). Aurrekari horietatik, aldagai anitzeko analisisian, *N. gonorrhoeae* infekzioa HSB2aren HGa izateko arrisku altuagoarekin erlazio naturiko aldagai independentea izan zen.

Eztabaida

Argitalpen ezberdinek aditzera ematen dutenaren arabera, HGaren intzidentzia areagutzen ari da azken ha-

markadetan, bai maila internazionalan^{1, 2, 13, 39-48}, bai estatu-mailan¹⁵ eta baita maila autonomikoan ere¹⁶. Ikerlan honetan, kaltetutako gizabanakoen kopuruak, aipaturiko datuen antzera, gora egin du 41 kasuetatik 2004 urtean 125 kasuetara 2015ean.

HSB2a HGaren eragilerik nagusia da, gaixotasunaren hiru laurdenak suposatzen dituelarik⁶⁻⁹. Ikerlan honetan bildutako 1.003 pazienteetatik %75 inguru HSB2aren infekzio genitalaz diagnostikatuak izan dira eta gainontzekoa HSB1aren infekzio genitalaz. Azken hiru hamarkadetan HSB1ak eragindako HGaren intzidentzia handitu egin da munduko garatutako herrialde ezberdinetan. AEBetan HSB1aren HGaren lehen episodioen diagnostikoak gora egin du %31tik 1993 urtean %78ra 2001ean⁴⁹. Europako eta Asiako beste herrialdeetan HSB1ak eragindako infekzio genitalarekin erlazio naturiko aldaketa epidemiologiko hau ere suertatu da, nahiz eta zenbait aldakortasun geografiko agertu⁵⁰⁻⁵¹. Eskozian, 15 urtetako ikerketa batean, 1986-1988 eta 1998-2000 hirurtekoetan HSB1ari positiboak ziren laginen proportzioa %33tik %56ra handitu zen⁵² eta Finlandian 1994-1996 eta 2000-2002 urteetan proportzioa %19tik %26ra⁸. Australian egindako azterlanek aditzera ematen dutenez, HSB1ak eragindako HGa pairatzen duten pazienteen proportzioa 1980 urtean %16 ingurukoa zen⁶ eta %42koa 2004-2006 denboraldian⁵³. Espainian, jakinarazitako HSB1aren infekzio genitalen kasuak nahiko egonkor mantentzen dira⁵⁴, nahiz eta 1995-2003 denboraldian Palma de Mallorcoan egindako ikerketan, lagin genitaletan isolatutako HSB1aren ehunekoa %33 arte igo azken urtean⁵⁵. Madrilen antzeko emaitzak lortu ziren 1995-1998 denboraldian, HSB1aren infekzio genitala zutenen proportzioa %30 ingurukoa izanik⁵⁶. Euskal Autonomia Erkidegoan EAEIMSk genitaleko laginetan buruturiko HSB2aren detekzioen edo isolamenduen jakinarazpenak soilik biltzen ditu. Hori dela eta, gure ingurunean HSB1aren infekzio genitalaren informazio epidemiologikoa ez da ezagutzen¹⁶. Ikerlan honetan HSB1ak eragindako HGa duten pazienteen proportzioak gora egin du ere %12tik lehen urtean %31ra heldu arte 2015ean.



7. Irudi. Joera sexuala sexuaren eta herpes simple birus motaren arabera.

Datu soziodemografikoei dagokienez, gizabanakoen batezbesteko adina 34 urtekoa izan da, beste azterlanetan aurkitutako antzerakoa^{8, 12}, eta gizonezkoen proportzioa emakumezkoena baino zertxobait altua. HGa dutenen artean aurkitutako gizonezkoen nagusitasun hori Parisko¹² eta Finlandiako⁸ STGen zentroetan burututako antzeko azterlanetan ere nabarmendu da. Hala ere, infekzio genitala eragin duen HSB motaren arabera ezberdintasunak agertu dira pazienteen sexuari eta adinari dagokienez. HSB2ak eragindako HGa duten gehiengoak gizonezkoak dira eta batezbesteko adin altuagoa dute HSB1aren infekzioa dutenekin alderatuz⁷⁻⁹.

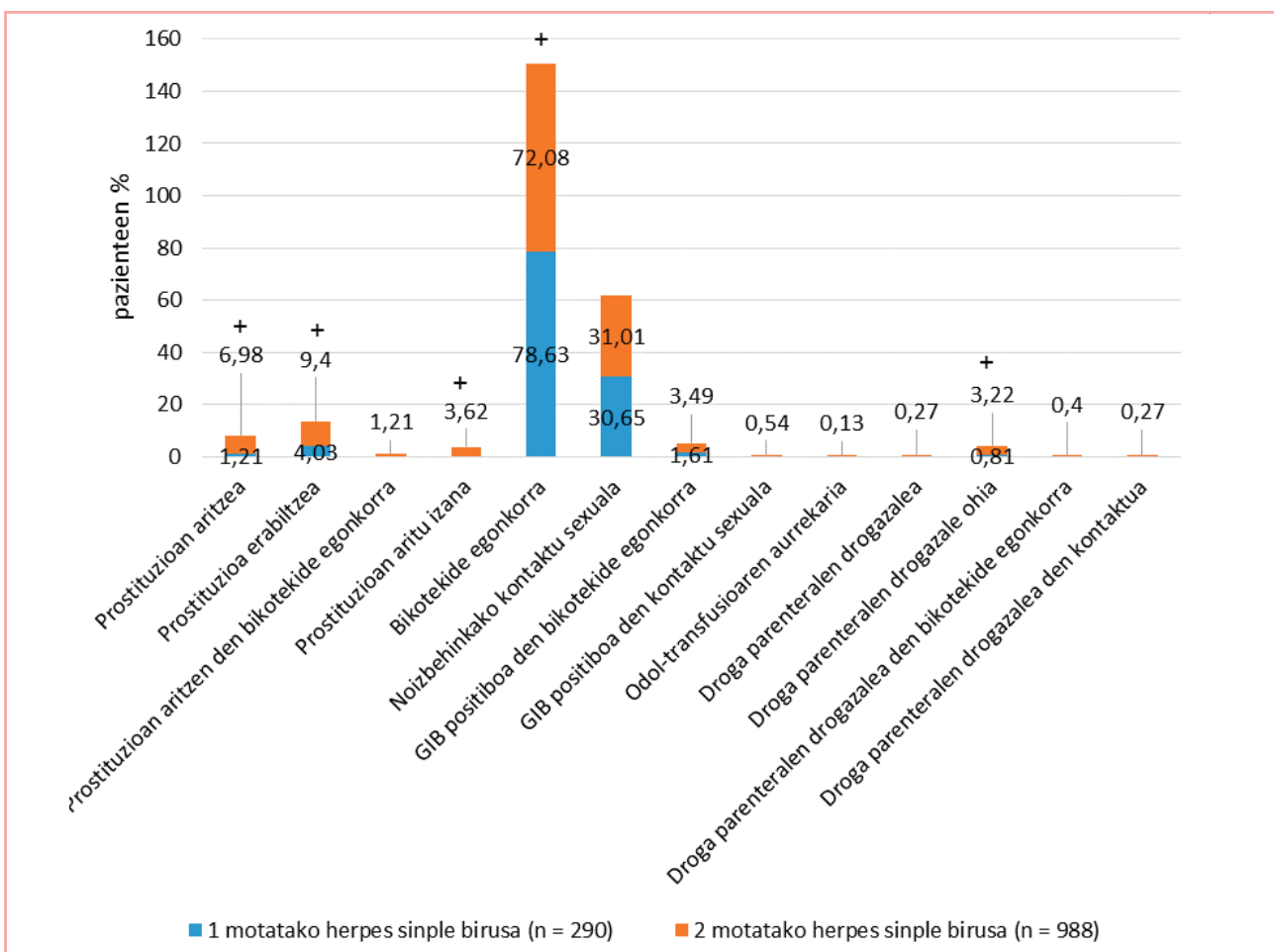
HSB1ak eragindako HGa dutenak emakume gazteak dira batez ere eta talde honen ezaugarri nagusia datu epidemiologiko hori izan ohi da^{6, 8, 12, 49, 50, 52, 57, 58}. Löwhagen et al. Autoreen arabera, emakumezkoetan praktika sexual oral harkorra arruntagoa izaten da gizonezkoetan baino, eta hori dela eta HSB1aren infekzio genitala ohikoagoa izaten da emakumetan. Horrez gain, gizon eta emakumeen artean dauden ezberdintasun anatomiko eta histologikoei, esate baterako emakumeen mukosa genitala sentikorragoa izatea infekzio mota hauen aurrean, bi generoen artean dauden aldeak eragiten dituzte HSB1aren infekzio genitala dutenengan⁵⁹.

Hala ere, ikerlan honetan HSB1ak eragindako HGa duten pazienteen kopuruaren gorakada nabarmenagoa

izan da gizonezkoetan. Datu esanguratsu hau Australiar Tran et al. argitaratutako azterlanean ere sumatu zuten⁶. Alabaina, beste ikerketa batzuen arabera HSB1aren HGa dutenen proportzioaren igoera denboran zehar bai emakumezkoetan⁸ eta bai bi sexuetan era berean gertatzen da ere⁴⁹.

Jaioterriari dagokionez, paziente gehienak autoktonoak dira, bigarren jaioterriak usuena Hego Amerika izan delarik. Autoktonoen taldean HSB1aren infekzioa dutenak eta gizonezkoak ugariagoak dira. Hego Amerikan jaio direnen artean, HSB2aren HGa duten pazienteen proportzio altua aipagarria da oso. Datu horiek mundu-mailan argitaratutakoarekin bat egiten dute² eta baita AEBetan egindako HSB2aren seroprebalentzia azterketetan aurkitutako arrazen arteko ezberdintasunekin, zeinetan populazio hispanoa bigarren arraza ohikoa den arraza beltz ez-hispanoaren ondoren^{30, 37}.

Ikerlan honetan bildutako pazienteen joera sexuala kontuan hartuz, HGaren transmisio-mekanismo nagusia babesik gabeko harreman sexual heterosexualak izatean datza. Birusaren transmisiorako ohiko bidea, HSB2aren infekzio genitala duten gaixoetan, baginala izan da eta HSB1aren HGa dutenetan, berriz, bide orala. Azken datu honi erreparatuz, eta beste ikerketa batzuetan argitaratutakoarekin bat eginez^{7, 11, 59, 61}, praktika sexual oralak maizago jarduten dira emakumezkoetan eta HSB1aren HGa duten kideetan.



8. Irudi. Profil sexualen banaketa herpes simple birus motaren arabera. + p 0.05; ++ p 0.0001.

I. Taula
2 motatako herpes simple birusak eragindako herpes genitalarekin erlazionaturiko arrisku-faktoreen
aldagai anitzeko analisisia

	Aldagai bakarreko analisisia		Aldagai anitzeko analisisia	
	OR (%95 KT)	<i>p</i> balorea	OR (%95 KT)	<i>p</i> balorea
Sexua (gizona)	1,54 (1,15-2,05)	0.0045	-	-
Batezbesteko adina	1,09 (1,07-1,11)	< 0,0001	1,08 (1,06-1,10)	< 0.0001
Jaioterria				
Autoktonoa	Ref.	-	Ref.	-
Atzerritarra	9,39 (6,14-14,36)	< 0,0001	8,26 (5,22-13,06)	< 0.0001
STGen aurrekariak				
GIB infekzioa	2,86 (1,46-5,62)	0.0022	-	-
B hepatitis	2,37 (1,27-4,43)	0.0068	-	-
C hepatitis	4,81 (1,14-20,34)	0.0327	-	-
Luesa	8,47 (2,64-27,12)	0.0003	-	-
<i>N. gonorrhoeae</i>	4,49 (1,61-12,55)	0.0042	3,91 (1,20-12,73)	0.0235
<i>C. trachomatis</i>	1,85 (0,98-3,49)	0.057	-	-
<i>Trichomonas vaginalis</i>	10,36 (1,41-76,18)	0.0217	-	-
Kondiloma akuminatuak	1,72 (1,03-2,88)	0.0395	-	-
Herpes genitalaren aurrekari klinikoak	4,18 (2,99-5,83)	< 0,0001	2,92 (1,98-4,31)	< 0.0001
Ohiko praktika sexualak				
Genitalak	2,14 (0,67-6,80)	0.198	-	-
Oralak	0,31 (0,18-0,54)	< 0,0001	-	-
Analak	1,29 (0,93-1,78)	0.1312	-	-
Joera sexuala				
Heterosexuala	Ref.	-	Ref.	-
Homosexuala	0,72 (0,45-1,16)	0.1806	-	-
Bisexuala	1,19 (0,33-4,30)	0.7914	-	-
Azken urteko bikotekide kopurua				
Bat ere	Ref.	-	Ref.	-
Bikote 1	0,17 (0,04-0,72)	0.0165	-	-
2-5 bikote	0,15 (0,03-0,62)	0.3084	-	-
> 6 bikote	0,36 (0,08-1,60)	0.002	-	-
Lesio herpetikoen aurreko kontaktua				
Aho-ezpainetakoa	0,08 (0,05-0,14)	< 0,0001	0,14 (0,08-0,27)	< 0.0001
Genitala	2,10 (1,33-3,33)	0.0015	2,14 (1,26-3,64)	0.0051
Prostituzioaren profil sexuala	3,54 (1,96-6,39)	< 0,0001	2,08 (1,06-4,08)	0.0328
			AUC = 0,865	

Ez da praktika sexual analen eta HSB motaren artean ezberdintasun adierazgarririk lortu, AEBetan Lafferty et al. egileen ikerlana ez bezala, zeinetan praktika sexual analak izateak HSB1aren HGa izateko arriskua handitzen duen¹¹. Hala ere, azterlan honetako HSB1ak eragindako HGa duten gaixoetan, praktika sexual analak esanguratsuki ugariagoak dira gizonezkoetan emakumezkoetan baino. Datu hau azaltzearen arrazoia gizonezko homosexualen artean HSB1aren HGa duten proportzio altua izan daiteke.

Lehen aipatu bezala, praktika orogenitalen hasiera goiztiarra HSB1ak eragindako HGa izateko arrisku-fak-

tore bat da. Ikerlan honetan, HSB1aren infekzio genitala dutenek, 25 urte baino gazteagoak bereziki, aurretik euren lagun sexualaren aho-ezpainetako lesio herpetikoekin kontaktua izan dutela adierazten dute. Aldagai anitzeko analisisian, aurretik aho-ezpainetako lesio herpetikoekin kontaktua izatea HSB2aren infekzio genitala izateko arrisku baxuagoarekin erlazionatzen da. Aurkikuntza honi jarraituz, Löwhagen et al. egileen azterlanean, aho-ezpainetako herpesaren aurrekaria esanguratsuki ugariagoa izan zen HSB1aren infekzioa zuten gizabanakoen kontaktu sexualetan⁵⁹.

II. Taula

Herpes single birus motaren arabera urteen eta urte-aldien zeharreko pazienteen banaketa sexua eta batezbesteko adina kontuan hartuz

Urtea	n	Guztira		1 motatako herpes single birusa			2 motatako herpes single birusa		
		Batezbesteko adina (DE)	Gizona/Emakumea	n (%)	Batezbesteko adina (DE)	Gizona/Emakumea	n (%)	Batezbesteko adina (DE)	Gizona/Emakumea
2004	41	34,41 (9,55)	22/19	5 (12,2)	26,00 (5,95)	1-abr	36 (87,8)	35,58 (9,41)	21/15
2005	53	34,20 (9,84)	29/24	10 (18,9)	30,10 (8,98)	4-jun	43 (81,1)	35,16 (9,88)	25/18
2006	67	30,10 (7,96)	25/42	17 (25,4)	25,05 (7,95)	mar-14	50 (74,6)	31,82 (7,27)	22/18
2007	63	32,71 (11,60)	31/32	15 (23,8)	25,80 (7,16)	5-oct	48 (76,2)	34,87 (11,93)	26/22
2004-07	224	32,59 (9,91)	107/117	47 (21)	26,46 (7,76)	13/34	177 (79)	34,22 (9,80)	94/83
2008	74	36,06 (10,60)	43/31	13 (17,6)	27,69 (6,86)	7-jun	61 (82,4)	37,85 (10,43)	36/25
2009	97	35,29 (10,58)	56/41	20 (20,6)	29,20 (9,76)	9-nov	77 (79,4)	36,88 (10,26)	47/30
2010	79	36,07 (9,53)	38/41	15 (19)	32,60 (10,09)	9-jun	64 (81)	36,89 (9,29)	29/35
2011	78	33,07 (9,90)	36/42	17 (22,4)	29,94 (9,06)	abr-13	59 (77,6)	33,69 (10,08)	31/28
2008-11	328	35,13 (10,20)	173/155	65 (19,9)	29,87 (9,10)	29/36	261 (80,1)	36,39 (10,09)	143/118
2012	103	36,28 (12,06)	58/45	32 (31,4)	31,34 (10,79)	14/18	70 (68,6)	38,22 (11,86)	44/26
2013	110	32,41 (9,03)	60/50	35 (33)	29,00 (8,07)	17/18	71 (67)	34,14 (9,27)	42/29
2014	113	34,30 (11,37)	53/60	31 (27,9)	28,35 (7,46)	13/18	80 (72,1)	36,28 (11,76)	39/41
2015	125	35,61 (11,83)	73/52	38 (30,6)	29,76 (9,95)	24/14	86 (69,4)	38,18 (11,79)	48/38
2012-15	451	34,66 (11,21)	244/207	136 (30,7)	29,61 (9,15)	68/68	307 (69,3)	36,76 (11,33)	173/134
Guztira	1.003	34,35 (10,64)	524/479	248 (24,7)	29,08 (8,95)	110/138	745 (74,3)	36,03 (10,59)	410/335

Horrez gain, Cherpès et al. autoreen arabera, HSB1aren aurrean seronegatiiboak diren emakumezkoetan praktika sexual oral harkorrak izatea, birusa genitaleara transmititzeko berebiziko arrisku-faktorea da⁶¹. Beraz, garrantzitsua da pazienteei ohartaraztea, lesioak agerikoak izan ala ez, HGa sorrarazten duen birusa transmititzeko bide ezberdinak daudela eta preserbatiboa bezalako hesi-metodoak erabili behar direla edozein motatako praktika sexualetan.

HGaren diagnostiko burutu den proba mikrobiologikorik erabiliena hazkuntza birala izan da, HSB motaren arabera ezberdintasun adierazgarririk lortu ez delarik. Hazkuntza biralaren emaitza positibo edo negatiboen proportzioak biologia molekularren teknikekin eta HSB motekin alderatuz ere ez da ezberdintasun esanguratsurik lortu. Hortaz, datu hauek adierazten dute, proba bat ala bestea erabili

arren eskuratutako emaitza mikrobiologikoak ez direla HSB motaren arabera aldatzen.

HGaren sintomatologia lokala zein sistemikoa kontuan hartuz, ezin dira bi HSB mota bata bestearengandik bereiztu. HGaren adierazpen klinikorik ohikoena genitaleko xixku eta ultzera mingarrien agerpena izaten da. Hala ere, ikerlan honetan genitaleko lesioez gain, sumina, pruritoa, disuria, iztaietako limfadenopatia mingarriak eta sukerra eta ondoeza bezalako sintomak maizago azaldu dira HSB1aren infekzio genitala duten gaixoeetan. HGaren lehen episodioa diagnostikotzat izan dutenetan ere, antzeko emaitzak lortu dira, ziur aski HSB1aren HGa dutenetan ohikoagoa delako etapa hura. Adierazpen kliniko horiez gain, emakumezkoetan, HGaren lehen episodio klinikoan, batez ere HSB2ak eragindako kasuetan, ugariagoak dira leukoreia eta zerbizitisa berreritzeekin alderatuz. Sintoma

edo zeinu hauek, beraz, lagungarriak izan daitezke alde aurretik HGaren agerraldirik izan ez dituen gaixo batean HGaren lehen episodioaren diagnostikoa egiteko. Aipagarria da ere, proktitisa ugariagoa dela HSB1aren infekzio genitala duten gizonezkoetan, praktika sexual analak dituzten homosexualekin erlazionatuta batik bat.

Beste azterlan batzuetan argitaratutako aurkikuntzekin bat eginez, HGaren lehen episodio klinikoa, primoinfekzioan batez ere, sintoma lokal eta sistemikoak larriagoak izaten dira²¹. Lehen episodio klinikoa HSB1aren HGa dutenen proportzioa altuagoa denez gero, adierazpen klinikoa ikusgarriagoak izaten dira gaixo hauetan. Bernstein et al. ikerlanean, ez zuten ezberdintasun edo harreman adierazgarriak aurkitu HGaren sintomatologiaren eta HSB motaren artean⁵⁷. Bestalde, Richards et al. autoreek aditzera eman zuteenez, gizonezkoen sintoma nagusia genitaletako lesioak izan ziren eta emakumezkoetan, ordea, genitalen zonaldeko mina⁵⁸.

HGaren ondorioz agertu daitezkeen konplikazioei dagokienez, ikerlan honetan HSB2ak eragindako HGaren lehen episodioa izan duten 3 pazienteek sintoma neurologikoak azaldu dituzte ere. Infekzio genitalarekin erlazionaturiko konplikazioen tasa altua ez bada ere eta kalte neurologikoak berez sendatzen diren arren¹⁸, nerbio-sistema zentralaren infekzioaren diagnostiko baten aurrean, HSB2aren meningoentzefalitisa kasu, infekzio genitala konplikazio horren eragilea izan dela baieztatu edo deuseztatzea funtsezkoa da.

Ikerlanean bildutako 18 pazienteek herpes bipolar sintomatikoa aurkeztu dute, eremu genitaleko eta nerbio trigeminoak inerbaturiko aurpegiko aldebereko lesio herpetikoak, hain zuzen ere. Bestelako ikerlanek ere adierazten dute bi HSB motek gaitasuna dutela aipaturiko gorputzeko bi zonaldeak, hau da, orofaziala eta genitala, aldi berean infektatzeko, adierazpen klinikoa primarioak eta errekurriteak sorrarazteko eta eskrezio biral asintomatikoaren aldiak eragiteko⁶²⁻⁶⁶. Fenomeno hau gune anatomiko batean edo bestean birusa autoinokulazteagatik edo primoinfekzioan gertatzen den biremiagatik gauzatzen da⁶²; pazienteak, beraz, bi birus motetarako edo mota baterako seronegatiiboak izan ohi dira. Sukarra bezalako sintoma sistemikoaren agerpenak herpes bipolarra biremiaren ondorioz gertatzen dela iradokitzen du, eta adierazpen sistemikoak agerikoak ez direnean, aldiz, autoinokulazioaren posibilitatea gailendu egiten da^{62, 65, 67}. HSB2ak aho-mailan infektatzeko eta berraktibatze gaitasun baxuagoa du bertako kontrol immunologiko zorrotzagatik, eta hori dela eta, herpes bipolarra duten pazienteen laginetan HSB2aren isolamendua urria izaten da⁶⁶. Aipaturiko gorputzeko bi zonalde anatomikoetan lesio herpetikoak agertu edota eskrezio biral asintomatikoa gertatzen denez gero, infektaturiko gaixoari ohartarazi behar zaio bide ezberdinetatik birusa transmititu dezakeela, baita aldi asintomatikoetan ere⁶⁵. Bestalde, medikuak gaixoari anamnesi egokia egiteko eta miaketa fisikoan foku ezberdinak, sexu-transmisiozkoak izan ala ez, aztertzeo HGaren klinika bipolarra ezagutzea lagungarria da^{63, 68}.

Diagnostikatutako HGaren infekzioaren etapa aldatuak da infekzio genitala eragin duen HSB motaren arabera. Gaixoen %52k HGaren berriritzea aurkeztu du, HSB2aren infekzio genitala dutenak batez ere. Aldagai bakarreko analisisian HGaren berriritzea izateak HSB2aren infekzio genitala izateko 6,18 arrisku altuagoa suposatzen du eta HGaren episodio klinikoa aurrekaria independenteki erlazionatzen da HSB2aren HGa izateko arrisku altuagoarekin aldagai anitzeko analisisian. HGaren lehen episodio klinikoa pairatzen duten pazienteak, aldiz, HSB1aren infekzio genitala dute batik bat. Aurkitutako ezaugarri hauek argitaratutako zenbait azterlanetan ere aipatzen dira^{7, 11, 51}. HSB motaren araberako analisi estratifikatuan, HSB1ak eragindako HGaren lehen episodio klinikoa duten pazienteak 30 urte baino gazteagoak diren gizonezkoak dira bereziki. Sexu horren nagusitasuna talde horretan, lehenago aipatu den bezala, gizonezko homosexual gehienak HSB1aren infekzio genitala dutelako izan daiteke. Gizonezko homosexualen taldean lorturiko emaitza hauek, Lafferty et al. egileek aurkitutakoen oso antzekoak dira¹¹. Beste alde batetik, Nilsen et al. ikerketan bezala⁵¹, HSB1aren berriritze klinikoa bi aldiz ohikoagoak dira emakumezkoetan gizonezkoetan baino.

HSB2aren infekzioa duten gaixoak berriritze klinikoen kopurua altuagoa izan dutenak dira eta urtean 2 edo errekurritzia klinikoa gehiago pairatzeak HSB2aren infekzio genitala izateko 10,52 arrisku altuagoa suposatzen du. HSB1ak eragindako HGa duten %73 pazienteek, ordea, ez du ondorengo inolako berriritzerik izan. Emaitza horiek beste lan batzuetan argitaratu diren antzekoak dira⁶⁹, Benedetti et al. autoreen azterlanean esaterako⁷⁰, HSB2aren HGa duten urtean batezbesteko 5 errekurritzia izaten dituzte eta HSB1aren infekzio genitala dutenak, berriz, urtean berriritze bakarra. Ikerlan horretako egileen arabera, HSB1ak eragindako HGa duten gaixoen berriritze-tasa baxuagoa dute.

HGa duten pazienteen profil sexual nagusia bikotekide sexual egonkorra izatea da. Hala ere, infekzio genitala eragin duen HSB motaren eta gaixoen sexuaren arabera desberdintasunak aurkitu dira. Prostituzioarekin erlazionaturiko profilak (prostibuzioaren erabilera, prostituzioan aritzea eta prostituzioan aritu izanaren aurrekaria) eta droga parenteralen drogazale ohia izatea HSB2aren HGa dutenetan ohikoagoak dira. Horrez gain, gizonezkoetan arruntagoa da noizbehinkako kontaktu sexualak izatea emakumezkoekin alderatuz, eta azken hauek, bikotekide egonkorra dutela adierazi ohi dute. Prostituzioan aritzea eta prostituzioan aritu izanaren aurrekaria adierazgarriak diren proportzio baxuetan azaltzen dira emakumezkoetan. Era berean, van de Laar et al. egileek prostituzioan jarduten zuten emakumezkoek HSB2ak eragindako HGa izateko arrisku altuagoa zutela ohartu ziren⁷¹. Prostituzioaren bezero diren gizonezkoen proportzioa %16 izatera heldu da lan honetan, zifra hori Balaeva et al. ikerlanean aurkitutakoaren antzekoa izanik. Lan horretan profil sexual horren eta HSB2aren aurrean seropositiboak ziren gi-

zonezkoen artean harreman esanguratsua topatu zuten⁷².

HGa duten pazienteen bikote edo kontaktu sexualen kopuruari dagokionez aniztasun handia aurkitu da. Tarterik ugarienak bikote edo kontaktu bakarra lehenik eta 2 eta 5 bitarteko kontaktu sexualak bigarrenaz izan dira. Banaketa hau HSB1aren HGa dutenetan eta joera heterosexuala duten gaixoetan behatu da, batik bat. Bikotekide anitzak izatea ohikoagoa da homosexualetan eta bisexualetan. Aipagarria da ere, urtean 20 kontaktu sexual baino gehiago dituzten pazienteen proportzioa nabaria dela HSB2aren infekzioa dutenetan eta emakumezkoetan, prostituzioarekin erlazionaturiko profil sexuala dutenengatik ziur aski, ugariagoak baitira HSB2aren HGa duten gaixoetan eta emakumeetan. Seroprebalentzia ikerketa batzuen arabera bizitzan zehar bikotekide kopuru handiagoa duten gizabanakoek HSB2aren aurreko seropositibitate altuagoa izaten dute^{36, 72, 73}, nahiz eta Cherpes et al. azterlanean, bizitzan zehar 5 edo bikotekide sexual gehiago izan zituzten emakumezkoek HSB1aren seroprebalentzia altuagoa erakutsi⁶¹.

HGa duten paziente gehienek ez dute antisorgailurik erabiltzen, batez ere joera heterosexuala duten gaixoen. Adin-taldean arabera analisisian, adin-tarte guztietan erabiltzen den antisorgailurik nagusia hesi-metodoa da, nahiz eta urteak aurrera egin ahala bere erabilera murriztuz joaten den. Ahobideko eta baginako antisorgailu hormonalak erabiltzen dituzten 30 urte baino gazteagoak diren emakumezkoen proportzio altua aztertuz, STGak izateko arriskua paziente horietan handitu egiten dela argitzea funtsezkoa da.

Ikerlan honetako pazienteen %50 inguru gutxienez STG edo infekzio genital baten aurrekariak ditu. Emakumezkoetan lorturiko emaitzek bat egiten dute bulbobaginitisaren kausarik ohikoekin, hala nola, kandidiasia, trikomoniasia eta baginosi bakterianoa^{74, 75}. *M. hominis*, *U. urealyticum* eta *S. agalactiae* gerneru eta aparatu genitaleko mikrobiotaren mikroorganismo komentsalak izan ohi dira eta euren prebalentzia altuagoa izaten da emakumezkoetan. Hori dela eta, gerneru edo genitaleko laginetan bakterio horiek detektatzeak ez du zertan infekzio genitalaren eragileak direnik adierazi behar, baizik eta tokiko disbiosia⁷⁶. Disbiosi hauek HSBaren infekzio genitala erraztu dezakete, eta era berean, azken honek mukosa genitaleko desoreka ekologikoa eragin⁷⁷.

HSB1aren infekzio genitala dutenekin alderatuz, HSB2ak eragindako HGa duten pazienteetan bestelako STGen aurrekariak sarriagoak dira. Aldagai anitzeko analisisian, *N. gonorrhoeae* infekzioa da HSB2aren HGa izateko arrisku altuagoarekin erlazionatzen den aldagai independentea. Emaitza hau van de Laar et al. autoreek HSB2aren seroprebalentzia ikerketan ere aurkitu zuten⁶¹ eta bestelako azterlanek ere aditzera ematen dutenez, infekzio genitala eragin duen HSB motaren arabera ezberdintasunak badaude. Nieuwenhuis et al. ikerlanean, aurretik diagnostikaturiko beste STGak bikoiztu egiten ziren HSB2ak sorrarazitako HGa zuten pazienteetan⁷ eta Gottlieb et al. seroprebalentzia

ikerketan luesa, *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* eta *T. vaginalis* infekzioak HSB2aren infekzio genitalarekin erlazionatu ziren³⁶. Beste zenbait ikerlanetan STGen aurrekariak ugariagoak izan ziren ere gaixo hauek^{72, 78-80}. Hala ere, antzeko ezaugarriak dituzten azterlan batzuetan, HSB2aren seropositiboak zirenak bestelako STGen aurrekariak izan bazituzten ere, aurkikuntzak ez ziren estatistikoki esanguratsua izan^{12, 69, 81, 82}.

Interesgarria izango litzateke, IMSn gauzatzen den era berean, EAEIMSn HSB1aren jakinarazpenak ere gehitzea, populazio orokorrean infekzio genital horren inpaktua ezagutzeko. Era berean, seroprebalentzia inkesta bat burutzea baliagarria izango litzateke, birus hauek sorrarazitako infekzioen epidemiologia eta giza-banako immune eta ez-immuneen prebalentzia eskuartzeko.

Autoretzaren deklarazioa

Ikerlan epidemiologiko erretrospektibo hau pazienteen historia klinikoetan dagoen informazioa jaso eta aztertzean oinarritu da. Beraz, ez zaie patienteei inolako prozedura edo tratamendu medikorik ezarri. Historia klinikoetatik ateratako informazio eta datu guztiak konfidentzialak dira eta osasun-esparru profesionalean eta ikerlanaren helburuak betetzeko erabili izan dira bakarrik. Ikerlanean bildutako pazienteen historia klinikoen informazioa eskuratu eta aztertu ahal izateko Basurto Unibertsitate Ospitaleko Ikerkuntza Klinikoko Batzorde Etikorekin baimena eta onospena lortu da. Idazki hau Mikele Macho autoreak idatzi eta berrikusi du eta, beraz, bera da artikulua honen erantzulea.

Esker onak

Nire eskerrik beroenak doktorego tesirako ikerlan honen zuzendariari, Ramón Cisterna doktoreari, lan hau egiteko aukera eman didalako eta bere zuzendaritzapean hurbiltasuna eta erabateko laguntza jaso ditudalako. Nire eskerrik zintzoenak Basurto Unibertsitate Ospitaleko Mikrobiologia Zerbitzuko lankideei. Lehenik eta behin Manolo Imaz kideari, lan honen eraketarako inspirazioa izan delako eta biologia esparruan egindako esfortzu jarraiarri esker aurrera atera delako. Era berezi batean, sexu-transmisiozko gaixotasunen sailean lan egiten dutenei, hots, Valentín Esteban, José Ángel Álava eta Leah Hernández medikuei, eskerrak eman nahi dizkiet pazienteak zaintzeko eta historia klinikoak eratzeko duten arreta arduratsuegatik. Esker minak ere Bombero Etzaniz osasun-zentroan lan egiten dutenei, Mari Mar Cámara eta Josefina López de Munain medikuei, eskainitako adeitasunegatik eta baliabideengatik euren pazienteen historia klinikoak berrikusi ahal izateko. Gomendio jakintsu eta iradokizun baliagarriak jasotzeagatik eskerrak eman nahi dizkiet gainontzeko lankideei ere. Datuen azterketa estatistikorako jasotako orientazio eta arduragatik, esker mila Amaia Bilbaori. Azkenik, esker onak eman nahi dizkiot Miren Basaras, Euskal Herriko Unibertsitatean Mikrobiologiako irakaslea denari, mikrobiologiako mundu magiko honetan murgiltzeko arrazoia izateagatik.

Finantziazioa

Finantziazorik gabe.

Interes gatazkak

Ikerlan honek ez dauka interes gatazkarik.

Bibliografia

- 1 Looker KJ, Magaret AS, May MT, Turner KM, Vickerman P, Gottlieb SL, et al. Global and Regional Estimates of Prevalent and Incident Herpes Simplex Virus Type 1 Infections in 2012. *PloS one* 2015;10(10):e0140765.
- 2 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 Jan 21;10(1):e114989.
- 3 Tao G, Kassler WJ, Rein DB. Medical care expenditures for genital herpes in the United States. *Sex Transm Dis* 2000;27(1):32-38.
- 4 Weinstock H, Berman S, Cates W. Sexually transmitted diseases among American youth: incidence and prevalence estimates, 2000. *Perspectives on sexual and reproductive health* 2004;36(1):6-10.
- 5 Aslam M, Kropp RY, Jayaraman G, Dinner K, Wong T, Steben M. Genital herpes in Canada: Deciphering the hidden epidemic. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology* 2012;23(1):e6-e9.
- 6 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 Aug;80(4):277-279.
- 7 Nieuwenhuis RF, van Doornum GJ, Mulder PG, Neumann H, van der Meijden, Willem I. Importance of herpes simplex virus type-1 (HSV-1) in primary genital herpes. *Acta Derm Venereol* 2006;86(2):129-134.
- 8 Kortekangas-Savolainen O, Vuorinen T. Trends in herpes simplex virus type 1 and 2 infections among patients diagnosed with genital herpes in a Finnish sexually transmitted disease clinic, 1994-2002. *Sex Transm Dis* 2007 Jan;34(1):37-40.
- 9 Buxbaum S, Geers M, Gross G, Schöfer H, Rabenau H, Doerr H. Epidemiology of herpes simplex virus types 1 and 2 in Germany: what has changed?. *Medical Microbiology and Immunology* 2003;192(3):177-181.
- 10 Bradley H, Markowitz LE, Gibson T, McQuillan GM. Seroprevalence of herpes simplex virus types 1 and 2--United States, 1999-2010. *J Infect Dis* 2014 Feb 1;209(3):325-333.
- 11 Lafferty WE, Downey L, Celum C, Wald A. Herpes simplex virus type 1 as a cause of genital herpes: impact on surveillance and prevention. *J Infect Dis* 2000 Apr;181(4):1454-1457.
- 12 Janier M, Scieux C, Meouchi R, Tournoux C, Porcher R, Maillard A, et al. Virological, serological and epidemiological study of 255 consecutive cases of genital herpes in a sexually transmitted disease clinic of Paris (France): a prospective study. *Int J STD AIDS* 2006 Jan;17(1):44-49.
- 13 Abedi Kiasari B, Zare Tooranposhti Z. The Changing Epidemiology of Herpes Simplex Virus Type 1 Infection: The Associated Effects on the Incidence of Ocular Herpes. *Archives of Razi Institute* 2016;71(2):125-134.
- 14 Díaz A, Díez M, Cano R. Vigilancia epidemiológica de las infecciones de transmisión sexual, 1995-2010. *Boletín epidemiológico semanal* 2012;20(7):63-69.
- 15 Sistema de Información Microbiológica. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Informe anual del Sistema de Información Microbiológica 2000-2015. Madrid.
- 16 Sistema de Información Microbiológica de la Comunidad Autónoma del País Vasco. Vigilancia Epidemiológica. Informe anual del Sistema de Información Microbiológica 2004-2014. Eusko Jaurlaritza-Gobierno Vasco.
- 17 Wald A, Zeh J, Selke S, Warren T, Ashley R, Corey L. Genital shedding of herpes simplex virus among men. *J Infect Dis* 2002 Oct 15;186 Suppl 1:S34-9.
- 18 Zuckerman AJ. Principles and practice of clinical virology. 5th ed. Great Britain: John Wiley & Sons; 2009.
- 19 Abu-Raddad LJ, Magaret AS, Celum C, Wald A, Longini Jr IM, 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.
- 20 Money D, Steben M, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. SOGC clinical practice guidelines: Genital herpes: gynaecological aspects. Number 207, April 2008. *Int J Gynaecol Obstet* 2009 Feb;104(2):162-166.
- 21 Kimberlin D, Rouse D. Genital herpes. *N Engl J Med* 2004;350:1970-7 2004(350):1970-1977.
- 22 Klausner JD, Kohn R, Kent C. Etiology of clinical proctitis among men who have sex with men. *Clinical infectious diseases* 2004;38(2):300-302.
- 23 Bissessor M, Fairley CK, Read T, Denham I, Bradshaw C, Chen M. The etiology of infectious proctitis in men who have sex with men differs according to HIV status. *Sex Transm Dis* 2013;40(10):768-770.
- 24 Navarro D, Navalpotro D, Fraile O. Actualización en el diagnóstico del herpes genital. *Control Calidad SEIMC Revisiones temáticas* 2006.
- 25 Anderson NW, Buchan BW, Ledebner NA. Light microscopy, culture, molecular, and serologic methods for detection of herpes simplex virus. *J Clin Microbiol* 2014 Jan;52(1):2-8.
- 26 Singh A, Preiksaitis J, Ferenczy A, Romanowski B. The laboratory diagnosis of herpes simplex virus infections. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2005 Mar;16(2):92-98.
- 27 Geretti AM. Genital herpes. *Sex Transm Infect* 2006 Dec;82 Suppl 4:iv31-4.
- 28 Wald A, Huang ML, Carrell D, Selke S, Corey L. Polymerase chain reaction for detection of herpes sim-

- plex virus (HSV) DNA on mucosal surfaces: comparison with HSV isolation in cell culture. *J Infect Dis* 2003 Nov 1;188(9):1345-1351.
- 29 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 Oct;80(5):406-410.
- 30 Gardella C, Brown Z. Prevention of neonatal herpes. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2011;118(2):187-192.
- 31 LeGoff J, Pere H, Belec L. Diagnosis of genital herpes simplex virus infection in the clinical laboratory. *Virology* 2014 May 12;11:83-422X-11-83.
- 32 Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines (2015). *Reproductive Endocrinology* 2015;3(64):27-32.
- 33 Patel R, Bodsworth NJ, Woolley P, Peters B, Vejlsgaard G, Saari S, et al. Valaciclovir for the suppression of recurrent genital HSV infection: a placebo controlled study of once daily therapy. *International Valaciclovir HSV Study Group. Genitourin Med* 1997 Apr;73(2):105-109.
- 34 Johnston C, Zhu J, Jing L, Laing KJ, McClurkan CM, Klock A, et al. Virologic and immunologic evidence of multifocal genital herpes simplex virus 2 infection. *J Virol* 2014 May;88(9):4921-4931.
- 35 Garland SM, Steben M. Genital herpes. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2014;28(7):1098-1110.
- 36 Gottlieb SL, Douglas JM, Jr, Schmid DS, Bolan G, Iacosta M, Malotte CK, et al. Seroprevalence and correlates of herpes simplex virus type 2 infection in five sexually transmitted-disease clinics. *J Infect Dis* 2002 Nov 15;186(10):1381-1389.
- 37 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):174-177.
- 38 Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982;143:29-36.
- 39 Bradley H, Markowitz LE, Gibson T, McQuillan GM. Seroprevalence of herpes simplex virus types 1 and 2--United States, 1999-2010. *J Infect Dis* 2014 Feb 1;209(3):325-333.
- 40 Wallace L, Nicholson D, Cullen B, Goldberg DJ, Eastick K. Genital herpes simplex, genital chlamydia and gonorrhoea infection in Scotland: laboratory diagnoses 2003 - 2012. *HPS Weekly Report* 2013;47(34):287-294.
- 41 Trends in genital herpes infections, England: 2002-2011. *Health Protection Report* 2012;6(48).
- 42 Weinstock H, Berman S, Cates W. Sexually Transmitted Diseases Among American Youth: Incidence and Prevalence Estimates, 2000. *Perspectives on Sexual and Reproductive Health*. 2004;36(1):6-10.
- 43 Ross JD, Smith IW, Elton RA. The epidemiology of herpes simplex types 1 and 2 infection of the genital tract in Edinburgh 1978-1991. *Genitourin Med* 1993 Oct;69(5):381-383.
- 44 Pebody R. The seroepidemiology of herpes simplex virus type 1 and 2 in Europe. *Sexually Transmitted Infections*. 2004;80(3):185-191.
- 45 Woestenberg P, Tjhe J, de Melker H, van der Klis F, van Bergen J, van der Sande M et al. Herpes simplex virus type 1 and type 2 in the Netherlands: seroprevalence, risk factors and changes during a 12-year period. *BMC Infect Dis*. 2016;16(1).
- 46 Vyse AJ, Gay NJ, Slomka MJ, Gopal R, Gibbs T, Morgan-Capner P, et al. The burden of infection with HSV-1 and HSV-2 in England and Wales: implications for the changing epidemiology of genital herpes. *Sex Transm Infect* 2000 Jun;76(3):183-187.
- 47 Gil A, González A, Dal-Ré R, Ortega P, Dominguez V. Prevalence of antibodies against varicella zoster, herpes simplex (types 1 and 2), hepatitis B and hepatitis A viruses among Spanish adolescents. *Journal of Infection*. 1998;36(1):53-56.
- 48 Suligoi B, Torri A, Grilli G, Tanzi E, Palù G. Seroprevalence and seroincidence of herpes simplex virus type 1 and herpes simplex virus type 2 infections in a cohort of adolescents in Italy. *Sex Transm Dis* 2004;31(10):608-610.
- 49 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):797-800.
- 50 Samra Z, Scherf E, Dan M. Herpes Simplex Virus Type 1 Is the Prevailing Cause of Genital Herpes in the Tel Aviv Area, Israel. *Sexually Transmitted Diseases*. 2003;30(10):794-796.
- 51 Nilsen Amyrmel H. Changing trends in genital herpes simplex virus infection in Bergen, Norway. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2000;79(8):693-696.
- 52 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 Jun 8;324(7350):1366-1367.
- 53 Ryder N, Jin F, McNulty A, Grulich A, 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. *Sexually Transmitted Infections*. 2009;85(6):416-419.
- 54 Sistema de Información Microbiológica. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Informe anual del Sistema de Información Microbiológica 2000-2015. Madrid.
- 55 Reina J, Gutiérrez O, de Gopegui ER, Padilla E. Incidencia de infecciones genitales causadas por el virus del herpes simple tipo 1 (VHS-1) durante el período 1995-2003. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23(8):482-484.
- 56 González-Escalada A, Prieto C, Maldonado S, Babiano M, Otero J. Frecuencia de la infección genital por virus herpes simple tipo 1 en mujeres. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1999;17:424.
- 57 Bernstein DI, Bellamy AR, Hook EW, 3rd, Levin MJ, Wald A, Ewell MG, et al. Epidemiology, clinical presen-

- tation, and antibody response to primary infection with herpes simplex virus type 1 and type 2 in young women. *Clin Infect Dis* 2013 Feb;56(3):344-351.
- 58 Richards J, Krantz E, Selke S, Wald A. Healthcare seeking and sexual behavior among patients with symptomatic newly acquired genital herpes. *Sex Transm Dis* 2008 Dec;35(12):1015-1021.
 - 59 Lowhagen 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. *Sexually Transmitted Infections*. 2000;76(3):179-182.
 - 60 Fleming DT, McQuillan GM, Johnson RE, Nahmias AJ, Aral SO, Lee FK, et al. Herpes simplex virus type 2 in the United States, 1976 to 1994. *N Engl J Med* 1997;337(16):1105-1111.
 - 61 Chernes TL, Meyn LA, Hillier SL. Cunnilingus and vaginal intercourse are risk factors for herpes simplex virus type 1 acquisition in women. *Sex Transm Dis* 2005;32(2):84-89.
 - 62 Osio A, Fremont G, Petit A, Scieux C, Dubertret L, Janier M, et al. An unusual bipolar primary herpes simplex virus 1 infection. *Journal of Clinical Virology* 2008;43(2):230-232.
 - 63 Embil J, Manuel F, McFarlane E. Concurrent Oral and Genital Infection with an Identical Strain of Herpes Simplex Virus Type 1. *Sexually Transmitted Diseases*. 1981;8(2):70-72.
 - 64 Kim H, Meier A, Huang M, Kuntz S, Selke S, Celum C et al. Oral Herpes Simplex Virus Type 2 Reactivation in HIV-Positive and -Negative Men. *The Journal of Infectious Diseases*. 2006;194(4):420-427.
 - 65 Miller R, Whittington W, Coleman R, Nigida S. Acquisition of Concomitant Oral and Genital Infection with Herpes Simplex Virus Type 2. *Sexually Transmitted Diseases*. 1987;14(1):41-43.
 - 66 Wald A. Oral shedding of herpes simplex virus type 2. *Sexually Transmitted Infections*. 2004;80(4):272-276.
 - 67 Marcus B. Herpes simplex: autoinoculation versus dissemination. *Acta Dermatovenerologica Croatica* 2005;13(4):0-0.
 - 68 Maroñas-Jiménez L, Menis D, Delgado-Márquez A, Zarco-Olivo C, Ortiz de Frutos F. Primary herpes simplex infection with genital and extra-genital lesions mimicking disseminated gonococcal disease. *Br J Dermatol* 2015;172(1):278-280.
 - 69 Solomon L, Cannon MJ, Reyes M, Graber JM, Wetherall NT, Reeves WC, et al. Epidemiology of recurrent genital herpes simplex virus types 1 and 2. *Sex Transm Infect* 2003 Dec;79(6):456-459.
 - 70 Benedetti JK, Zeh J, Corey L. Clinical reactivation of genital herpes simplex virus infection decreases in frequency over time. *Ann Intern Med* 1999;131(1):14-20.
 - 71 Van de Laar M, Termorshuizen F, Slomka M, van Doornum G, Ossewaarde J, Brown D et al. Prevalence and correlates of herpes simplex virus type 2 infection: evaluation of behavioural risk factors. *International Journal of Epidemiology*. 1998;27(1):127-134.
 - 72 Balaeva T, Grijbovski AM, Sidorenkov O, Samodova O, Firsova N, Sannikov A, et al. Seroprevalence and correlates of herpes simplex virus type 2 infection among young adults in Arkhangelsk, Northwest Russia: a population-based cross-sectional study. *BMC Infectious Diseases* 2016;16(1):616.
 - 73 Xu F, Schillinger JA, Sternberg MR, Johnson RE, Lee FK, Nahmias AJ, et al. Seroprevalence and coinfection with herpes simplex virus type 1 and type 2 in the United States, 1988-1994. *J Infect Dis* 2002 Apr 15;185(8):1019-1024.
 - 74 Peñas Espinar C, Navarro Sánchez-Ortiz M, Olmo Montes F, Muniáin Ezcurra M, Suárez Barrenechea A. Protocolo diagnóstico y terapéutico de las vaginitis infecciosas: vulvovaginitis candidiásica, tricomoniasis y vaginosis bacteriana. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2014;11(51):3029-3032.
 - 75 Sobel J, Barbieri R, Eckler K. Approach to women with symptoms of vaginitis. *UpToDate* 2016.
 - 76 Baum S, Sexton D, Edwards M. *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* infections. *UpToDate* 2016.
 - 77 Kaul R, Nagelkerke NJ, Kimani J, Ngugi E, Bwayo JJ, Macdonald KS, et al. Prevalent herpes simplex virus type 2 infection is associated with altered vaginal flora and an increased susceptibility to multiple sexually transmitted infections. *J Infect Dis* 2007 Dec 1;196(11):1692-1697.
 - 78 Patel P, Bush T, Mayer KH, Desai S, Henry K, Overton ET, et al. Prevalence and risk factors associated with herpes simplex virus-2 infection in a contemporary cohort of HIV-infected persons in the United States. *Sex Transm Dis* 2012 Feb;39(2):154-160.
 - 79 Kucera P, Gerber S, Marques-Vidal P, Meylan P. Seroepidemiology of herpes simplex virus type 1 and 2 in pregnant women in Switzerland: an obstetric clinic based study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2012;160(1):13-17.
 - 80 Cowan F, Johnson A, 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):1325-1329.
 - 81 Patnaik P, Herrero R, Morrow RA, Munoz N, Bosch FX, Bayo S, et al. Type-specific seroprevalence of herpes simplex virus type 2 and associated risk factors in middle-aged women from 6 countries: the IARC multicentric study. *Sex Transm Dis* 2007;34(12):1019-1024.
 - 82 Varela JA, Garcia-Corbeira P, Agüanell MV, Boceta R, Ballesteros J, Aguilar L, et al. Herpes simplex virus type 2 seroepidemiology in Spain: prevalence and seroconversion rate among sexually transmitted disease clinic attendees. *Sex Transm Dis* 2001;28(1):47-50.