

# T IPOS VIRICOS DEL HERPES SIMPLE ASOCIADOS A INFECCIONES GENITALES PRIMARIAS Y RECURRENTES EN CHILE<sup>1</sup>

*Mónica Suárez,<sup>2</sup> Verónica Labbé,<sup>2</sup> Tirza Saavedra<sup>3</sup>  
y José Manuel Ojeda<sup>2</sup>*

---

## I NTRODUCCION

La infección genital por el virus del herpes simple ha adquirido considerable importancia en los últimos años por tratarse de una enfermedad de transmisión sexual que ha experimentado un notable incremento a nivel mundial (1-3).

En algunos estudios seroepidemiológicos y virológicos de la infección realizados en Chile, el seguimiento de pacientes portadores y de sus parejas sexuales ha indicado que la infección predomina en el grupo femenino de 20 a 29 años de edad y que la liberación vírica asintomática ocurre en ambos miembros de la pareja (4, 5). Por otra parte, investigaciones sobre la excreción vírica genital en distintos grupos de mujeres chilenas muestran que la excreción asintomática ocurre en 1% de la población general de

bajo nivel socioeconómico y en 3% de las prostitutas estudiadas en Santiago (6, 7).

El virus del herpes simple (VHS), agente etiológico de la infección, se aisló por primera vez de los órganos genitales femeninos en 1946 (8). Desde entonces, se han identificado dos tipos del mismo virus; el tipo 1 (VHS-1) y el tipo 2 (VHS-2), los cuales son difíciles de diferenciar porque presentan una gran homología genética y antigénica (9). Existen diversos métodos para identificar estos agentes, de acuerdo con sus diferentes propiedades biológicas e inmunológicas (10); sin embargo, estos métodos no siempre dan resultados precisos ya que hay un alto grado de reacción antigénica cruzada entre ambos tipos del virus. Este problema se ha logrado superar mediante el análisis del ADN vírico después del tratamiento con endonucleasas de restricción y el uso de anticuerpos monoclonales específicos (11, 12). En la actualidad se ha podido establecer que la infección del aparato genital

---

<sup>1</sup> Trabajo financiado por el Departamento de Investigación y Bibliotecas de la Universidad de Chile. Proyecto M 1877-8633.

<sup>2</sup> Universidad de Chile, Facultad de Medicina, Departamento de Microbiología y Parasitología, Sección Virología. Dirección postal: Casilla 9183, Correo Central, Santiago, Chile.

<sup>3</sup> Universidad de Chile, Hospital Clínico, Departamento de Dermatología, Santiago.

puede ser originada tanto por el VHS-1 como por el VHS-2 y se conjetura que la frecuencia de asociación con uno u otro tipo de virus depende de la edad del paciente y de factores geográficos, socioculturales y étnicos.

Si bien existen agentes terapéuticos eficaces para el control de la infección herpética genital, la identificación de la cepa del virus tiene especial importancia pues permite determinar la evolución de la infección, dado el diferente comportamiento biológico de los tipos VHS-1 y VHS-2 con respecto a su localización y capacidad de reactivación en sitios diferentes.

En el presente estudio se intenta describir la distribución de la infección en un segmento de la población chilena de nivel socioeconómico medio y la relación del tipo de VHS con las infecciones herpéticas genitales primarias y recurrentes. Con este objetivo se realizó la tipificación de las cepas de VHS aisladas de las lesiones genitales de un grupo de pacientes chilenos.

## MATERIALES Y METODOS

La población estudiada comprendió 75 pacientes de ambos sexos (43 mujeres y 32 hombres) que acudieron consecutivamente, desde marzo de 1985 hasta junio de 1986, a la consulta del Departamento de Dermatología del Hospital Clínico de la Universidad de Chile y que participaron voluntariamente en la investigación. Todos estos pacientes presentaban lesiones genitales típicas que se

diagnosticaron clínicamente como herpes genital. El nivel socioeconómico medio de los pacientes se determinó mediante el uso de un cuestionario en el cual ellos consignaron datos personales que incluían los niveles de educación y de ingresos familiares.

Las cepas aisladas de los 75 pacientes se propagaron inicialmente en cultivos de células Vero. Para la identificación del tipo vírico correspondiente (VHS-1 o VHS-2), se utilizó el método de inmunofluorescencia directa y se emplearon dos anticuerpos monoclonales (anti VHS-1 y anti VHS-2) conjugados con isotiocianato de fluoresceína (estuche Pathfinder TM de Kallestad Laboratories, Austin, TX, EUA). La siembra de células Vero se hizo sobre cubreobjetos circulares colocados en viales, a una concentración de 120 000 células por ml, aproximadamente.

Una vez obtenida una capa monoestratificada de células confluentes (48 horas), los cultivos celulares se infectaron por duplicado con cada cepa vírica y se incubaron a 37 °C por 30 minutos. Después de obtener el efecto citopatógeno vírico en el 50-75% de las células (formación de policariocitos o focos de células redondeadas), se agregó anticuerpo anti VHS-1 específico marcado con fluoresceína a uno de los dos cubreobjetos preparados para cada cepa en estudio y anticuerpo anti VHS-2 marcado al duplicado de la misma cepa. Las muestras se incubaron a temperatura ambiente durante 30 minutos, se lavaron con una solución salina amortiguada con fosfato (PBS) (pH 7,3) durante 15 minutos, y se observaron con un microscopio de fluorescencia. Se consideró como resultado positivo la fluorescencia granular de color verde manzana en el citoplasma o en el núcleo o en ambos. El tipo vírico correspondiente a la cepa infectante se estableció según el anticuerpo (anti VHS-1 o VHS-2) usado en la tinción de las célu-

las del cubreobjeto que se identificó como positivo. En cada ensayo se incluyeron testigos positivos y negativos apropiados.

Las infecciones herpéticas se clasificaron en episodios primarios o recurrentes según se tratara de un cuadro clínico manifestado por primera vez o de uno que el paciente había presentado con anterioridad.

## RESULTADOS

Como ya se ha indicado, del total de cepas estudiadas 43 (57,3%) se aislaron de mujeres y 32 (42,6%) de hombres. Aproximadamente 75% de los pacientes se encontraban en el grupo de edad de 20 a 39 años; el sexo femenino predominó en el grupo de 20 a 29 años, y el masculino, entre los pacientes de 30 a 39 años (cuadro 1).

El 81,3% de los casos de herpes genital estudiados correspondió a episodios de infección recurrente y 18,6% a infección primaria. El mayor número de estos últimos (27,9%) se observó en el grupo de mujeres, mientras que entre los hombres se detectaron solo dos casos (6,3%) de primoinfección (cuadro 2). El tipo VHS-1 originó 28,5% de los episodios primarios y 9,8% de los recurrentes, mientras que el VHS-2 se encontró en 71,5% de los pacientes que

presentaban herpes genital por primera vez y en 90,2% de aquellos que habían tenido la infección en ocasiones previas (cuadro 3). La relación entre episodio clínico, tipo de virus y sexo de los pacientes estudiados se muestra en la figura 1.

## DISCUSION

Al analizar la distribución de la infección herpética por grupos de edad en la población estudiada, se observó un franco predominio de la enfermedad entre las mujeres de 20 a 29 años de edad; en cambio, en la población masculina la más alta frecuencia correspondió al grupo de 30 a 39 años. Estos resultados concuerdan con los datos obtenidos por otros autores (13) sobre pacientes de los Estados Unidos de América de condición socioeconómica y distribución por sexo similares a las del grupo del presente estudio. No se detectó ningún caso de herpes genital en personas menores de 20 años.

CUADRO 1. Distribución según el sexo y la edad de 75 pacientes con herpes simple. Chile, 1985-1986

Sexo	Grupos de edad (años)								Total	
	20-29		30-39		40-49		≥ 50			
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Mujeres	23	53,5	11	25,6	4	9,3	5	11,6	43	57,3
Hombres	9	28,1	13	40,6	6	18,7	4	12,5	32	42,6
Total	32	42,6	24	32,0	10	13,30	9	12,0	75	100,0

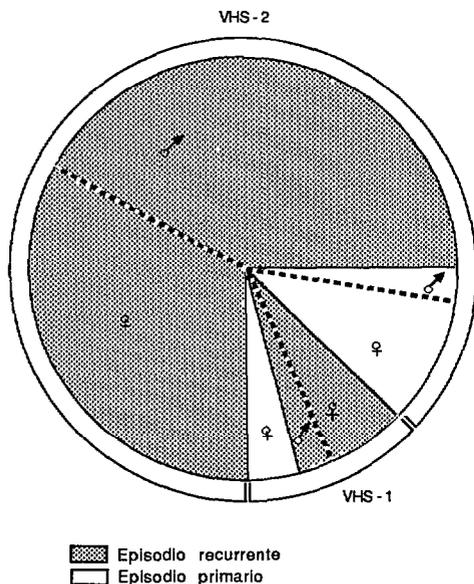
**CUADRO 2. Distribución de los pacientes según el sexo y episodio clínico (primario o recurrente) de herpes genital**

Pacientes	Total		Episodio clínico			
			Primario		Recurrente	
	No.	%	No.	%	No.	%
Mujeres	43	57,3	12	27,9	31	72,1
Hombres	32	42,7	2	6,3	30	93,7
Total	75	100,0	14	18,6	61	81,3

**CUADRO 3. Relación entre el episodio clínico (primario o recurrente) y el tipo del virus de herpes simple (VHS) causante**

Episodio clínico	Total		Tipo del VHS			
			VHS-1		VHS-2	
	No.	%	No.	%	No.	%
Primario	14	100	4	28,5	10	71,5
Recurrente	61	100	6	9,8	55	90,2
Total	75	100	10	13,3	65	86,7

**FIGURA 1. Relación entre el tipo del virus de herpes simple aislado (VHS-1 o VHS-2), sexo del portador y episodio clínico (primario o recurrente)**



El hecho de que en la población estudiada fueran más frecuentes los episodios recurrentes (81,3%), que solo se encontrarán 14 casos (18,6%) de herpes genital primario, y que el VHS-2 predominara como agente etiológico de ambos tipos de episodio —ya que solamente 27,9% de las infecciones primarias se debieron al VHS-1— parece indicar que la infección herpética genital en Chile se encuentra en una situación epidemiológica intermedia comparada con la que se ha descrito en algunos estudios realizados en los Estados Unidos, donde más de 90% de los aislamientos corresponden al VHS-2, y casi opuesta a la que describen otros estudios del Japón, donde cerca de 46% de las infecciones son originadas por este tipo vírico (14-18).

Por otra parte, se estableció que 74% de los casos estudiados correspondían a episodios de infección recurrentes producidos por el VHS-2, con una distribución de frecuencia similar en ambos sexos y que los episodios recurrentes originados por el VHS-1 constituían solo 8% de los casos. Asimismo se detectó que únicamente 18% correspondían a episodios de herpes primarios, también predominantemente originados por el VHS-2, aun cuando en ellos se observó mayor frecuencia relativa del tipo VHS-1 que en los episodios recurrentes (véase la figura 1).

Los resultados del presente trabajo apoyan la hipótesis de algunos autores en cuanto a la existencia de una ventaja selectiva del tipo VHS-2 en las infecciones genitales que se relaciona con su capacidad de persistencia y recurrencia a nivel de los ganglios sacros (18). Se ha demostrado que más del 80% de los pacientes que presentan una primoinfección genital de herpes por VHS-2 sufren recurrencias dentro de los 12 meses siguientes; en cambio estas solo se producen en 55% de los pacientes infectados por el VHS-1 (19).

Si bien es cierto que el número de casos de herpes genital primario y recurrente analizados en este trabajo es reducido, cabe destacar la trascendencia que tiene la tipificación vírica por anticuerpos monoclonales en estos estudios. Las técnicas de identificación del tipo de virus comprometido en una infección herpética constituyen métodos de análisis que han sido útiles para avanzar en el conocimiento de la diseminación de esta infección (20). El empleo de anticuerpos

monoclonales de tipo específico es un método valioso para estudios epidemiológicos y tiene la ventaja de ser asequible en estuches comerciales (21). Aunque por motivos técnicos aún está restringida la aplicación de nuevas técnicas moleculares que utilizan anticuerpos monoclonales y enzimas de restricción para caracterizar el material genético de las cepas víricas aisladas de muestras clínicas, su utilización en un futuro cercano constituirá un avance importante en el mejor conocimiento de los agentes víricos y en su identificación. Estas metodologías permitirán además determinar las posibles relaciones diferenciales entre el virus y el huésped que puedan tener validez para el pronóstico, lo que facilitará el mejor control de la infección según las características patógenas de la cepa de virus involucrada.

## RESUMEN

Dado el diferente comportamiento biológico de los dos tipos de virus de herpes simple (VHS-1 y VHS-2) que pueden originar la infección genital, es importante identificar la cepa de virus del portador con el fin de anticipar la evolución de la enfermedad. Los nuevos métodos de tipificación vírica con anticuerpos monoclonales específicos constituyen un importante avance para la identificación y mejor conocimiento de esos agentes víricos.

En este artículo se presentan los resultados obtenidos en la tipificación de cepas de virus aisladas de 75 pacientes de ambos sexos y nivel socioeconómico medio que acudieron en 1985 y 1986 a la consulta de dermatología del Hospital Clínico de la Universidad de Chile y que presentaban lesiones genitales, las cuales se diagnosticaron como herpes genital. Aproximadamente

75% de los pacientes pertenecían al grupo de edad de 20 a 39 años, con predominio del sexo femenino en el subgrupo de 20 a 29 años y del sexo masculino en el de 30 a 39 años. De los casos estudiados, 81% correspondieron a episodios de infección recurrente y 19%, a infecciones primarias. Se encontró asociación al tipo de VHS-1 en 29% de los episodios primarios y en 10% de los recurrentes. Por otro lado, 90% de los casos de herpes recurrentes y 71% de los primarios estuvieron asociados al tipo de VHS-2.

Se señala que, al comparar los resultados obtenidos con los datos provenientes de otros países, la situación epidemiológica de la infección genital herpética en Chile parece ocupar una situación intermedia entre la de los Estados Unidos de América y el Japón, donde 90 y 46%, respectivamente, de los casos detectados se deben al VHS-2. □

## REFERENCIAS

- 1 Corey, L. y Holmes, K. K. Genital herpes simplex virus infections: Current concepts in diagnosis, therapy and prevention. *Ann Intern Med* 98(6):973-983, 1983.
- 2 Centros para el Control de Enfermedades. Genital herpes infections—United States, 1966-1979. *MMWR* 31(11):137-139, 1982.
- 3 Sumaya, C. V., Marx, J. y Ullis, K. Genital infections with herpes simplex virus in university student populations. *Sex Transm Dis* 7(1):16-20, 1980.
- 4 Suárez, M., Ojeda, J. M., Saavedra, T. y Briones, H. Infecciones genitales herpéticas: evaluación serológica y aislamiento viral. *Rev Med Chil* 111(8):771-777, 1983.
- 5 Suárez, M., Saavedra, T. y Phillips, O. M. Seguimiento de la infección genital herpética en parejas voluntarias. *Rev Med Chil* 114(2):95-101, 1986.
- 6 Maggi, L., Rodríguez, R. y Suárez, M. Herpes genital en prostitutas. *Rev Med Chil* 114(4):291-297, 1986.
- 7 Suárez, M., Rojas, P., Pacheco, I. M., Sánchez, S. y Tapia, L. Infección genital herpética asintomática en población femenina chilena. *Rev Med Chil* (en prensa).
- 8 Slavin, H. B. y Gavett, E. Primary herpetic vulvovaginitis. *Proc Soc Exp Biol Med* 63:343-345, 1946.
- 9 Corey, L. y Spear, P. Infections with herpes simplex viruses. *N Eng J Med* 314(11):686-691, 1986.
- 10 Nodlund, J. J., Anderson, C., Hsing, D. y Tneser, R. B. The use of temperature-sensitive and selective cell culture system for differentiation of herpes simplex virus types 1 and 2 in clinical laboratory. *Proc Soc Exp Biol Med* 155(1):118-123, 1977.
- 11 Lonsdale, D. M. A rapid technique for distinguishing herpes simplex virus type 1 from type 2 by restriction enzyme technology. *Lancet* 1(8121):849-852, 1979.
- 12 Balachandran, L., Frame, B., Chernesky, M., Kraiselburd, E., Kourí, Y., García, D., Lavery, C. y Rawls, W. E. Identification and typing of herpes simplex viruses with monoclonal antibodies. *J Clin Microbiol* 16(1):205-208, 1982.
- 13 Knox, S. R., Corey, L., Blough, H. y Lerner, M. Histological findings in subjects from a high socioeconomic group who have genital infections with herpes simplex virus. *Sex Transm Dis* 9(1):15-19, 1982.
- 14 Ishiguro, T., Ozaki, Y., Matsumani, M. y Funakoshi, S. Clinical and virological features of herpes genitalis in Japanese women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 61(2):173-176, 1982.
- 15 Kaufman, R. H., Gardner, H. L., Rawls, W. E., Dixon, R. E. y Young, R. L. Clinical features of herpes genitalis. *Cancer Res* 33(6):1446-1451, 1973.

- 16 Nahmias, A. J., Kwana, T. y Del Buono, I. Clinicoepidemiologic aspects and association of genital herpes and cervical neoplasia. In: Borek, y King, eds. *Cancer Biology III: Herpesvirus*. Nueva York, Stratton, 1976, pp. 42-54.
- 17 Kawana, T., Kawagoe, K., Tasizawa, K., Chen, J. T., Kawaguchi, T. y Sakamoto, S. Clinical and virologic studies on female genital herpes. *Obstet Gynecol* 60(4):456-461, 1982.
- 18 Reeves, W. C., Corey, L., Adams, H. G., Vontver, L. y Holmes, K. Risk of recurrence after first episodes of genital herpes. *N Engl J Med* 305(6):315-319, 1981.
- 19 Corey, L. y Spear, P. Infections with herpes simplex viruses. *N Engl J Med* 314(12):749-757, 1986.
- 20 Linneman, C. C., Buchman, T. G., Light, I. J., Ballard, J. L. y Roizman, B. Transmission of herpes simplex virus type 1 in a nursery for the newborn. Identification of viral isolates by DNA fingerprints. *Lancet* 1(8071):964-966, 1978.
- 21 Pereira, L. D., Dondero, D. V., Gallo, D., Devlin, V. y Woodie, J. D. Serological analysis of herpes simplex virus types 1 and 2 with monoclonal antibodies. *Infect Immun* 35(1):363-367, 1982.

## SUMMARY

### VIRAL TYPES OF HERPES SIMPLEX ASSOCIATED WITH PRIMARY AND RECURRENT GENITAL INFECTIONS IN CHILE

In view of the different biological behavior of the two types of herpes simplex virus (HSV-1 and HSV-2) that may cause genital infection, it is important to identify the virus strain carried as a means of prognosticating evolution of the disease. The new methods of viral typing with specific monoclonal antibodies represent a significant advance in identifying and gaining improved knowledge of these viral agents.

This article presents the results obtained in typing virus strains isolated from 75 middle-class patients of both sexes who in 1985 and 1986 sought dermatological treatment at the Clinical Hospital of the University of Chile for genital lesions which were diagnosed as genital herpes. Approximately

75% of the patients were in the 20-39 year age group, with a predominance of females in the 20-39 year subgroup and of males in the 30-39 year group. Of the cases studied, 81% showed recurrent infection and 19% primary infections. Association with the HSV-1 type was found in 29% of primary and in 10% of recurring episodes, whereas 90% of the cases of recurring herpes and 71% of the primary cases were associated with the HSV-2 type.

Comparison of the results obtained with data from other countries indicates that the epidemiological situation of herpes genital infection in Chile appears to occupy an intermediate point between that of the United States and Japan, where 90 and 46%, respectively, of all cases detected are due to HSV-2.