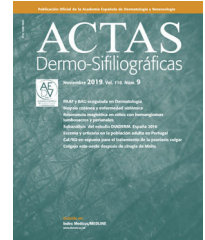




ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



COMUNICACIÓN BREVE

[Artículo traducido] Infecciones mucocutáneas por el virus del herpes simple: estudio de 6 años en el mayor hospital universitario terciario de Portugal



C. Brazão^{a,*}, D. Mancha^a, L. Sun^a, M.R. Barreto^b, L. Marques-Lito^b y J. Borges-Costa^{a,c,d}

^a Dermatology and Venereology Department, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, EPE, Lisbon, Portugal

^b Clinical Pathology Department, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, EPE, Lisbon, Portugal

^c Dermatology and Venereology University Clinic, Faculty of Medicine, University of Lisbon, Lisbon, Portugal

^d Institute of Hygiene and Tropical Medicine, Universidade Nova de Lisboa, Lisbon, Portugal

Recibido el 25 de marzo de 2024; aceptado el 14 de mayo de 2024

PALABRAS CLAVE

Virus del herpes simple 1;
Virus del herpes simple 2;
Herpes genital;
Herpes oral;
Reacción en cadena de la polimerasa

Resumen Las infecciones por el virus del herpes simple (VHS) son muy prevalentes a nivel mundial. Su diagnóstico es predominantemente clínico, pero cada vez se fomenta más su confirmación mediante pruebas de laboratorio. Se realizó un estudio observacional retrospectivo de las infecciones mucocutáneas por VHS confirmadas mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) durante 6 años, en el mayor hospital universitario terciario portugués. Durante el periodo de estudio, se realizaron 947 pruebas mucocutáneas para detección de herpesvirus por PCR, de las cuales 448 fueron positivas, 266 para VHS. Considerando las infecciones mucocutáneas por VHS confirmadas por PCR, el VHS-1 fue la causa principal de herpes oral y el VHS-2 de herpes genital. Un tercio de los pacientes estaban inmunodeprimidos, lo que demuestra el riesgo de infección por herpesvirus y de su reactivación en este contexto. El herpes genital debido al VHS-1 fue más frecuente en las mujeres, en los pacientes más jóvenes y presentó una menor proporción de infección recurrente. Este estudio demuestra el espectro clínico variable de las infecciones por VHS y la importancia de su confirmación mediante pruebas de laboratorio, ya que el reconocimiento del patógeno específico puede determinar el pronóstico y el tratamiento más adecuado.

© 2025 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

Véase contenido relacionado en DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.05.031>

Abreviaturas: CHULN, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte; ETS, enfermedades de transmisión sexual; VIH, virus de inmunodeficiencia humana; VHS, virus del herpes simple; VHS-1, virus del herpes simple tipo 1; VHS-2, virus del herpes simple tipo 2; MSM, hombres que tienen sexo con hombres; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; ITS, infecciones de transmisión sexual.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: claudiabrazao@gmail.com (C. Brazão).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2025.05.024>

0001-7310/© 2025 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Herpes simplex virus type 1;
Herpes simplex virus type 2;
Genital herpes;
Oral herpes simplex;
Polymerase chain reaction

Six-year Study on Mucocutaneous Herpes Simplex Virus Infections at the Largest Tertiary Teaching Hospital in Portugal

Abstract Herpes simplex virus (HSV) infections are widespread among humans. Their diagnosis is predominantly clinical, but its laboratory confirmation is increasingly encouraged. We conducted a 6-year retrospective, observational study of polymerase chain reaction (PCR) confirmed mucocutaneous HSV infections in the largest Portuguese tertiary teaching hospital. Throughout this period, a total of 947 PCR herpesvirus tests in mucocutaneous swabs were performed, 448 of which tested positive (266 for HSV). Regarding the PCR-confirmed mucocutaneous HSV infections, HSV-1 was the main cause of orolabial herpes and HSV-2 of genital herpes. A significant proportion of patients were immunocompromised, demonstrating the risk for herpesvirus infection and reactivation in this setting. HSV-1 genital herpes was more common in women, younger individuals and had a lower rate of recurrences. This study demonstrates the variable clinical spectrum of HSV infections, and the importance of their laboratory confirmation, as the recognition of the specific pathogen may determine optimal management and prognosis.

© 2025 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Las infecciones por virus del herpes simple (VHS) son prevalentes y permanentes entre los humanos, y caracterizadas por las reactivaciones periódicas¹⁻³. El VHS de tipo 1 (VHS-1) se transmite principalmente por contacto oral y causa generalmente herpes orolabial¹. El VHS de tipo 2 (VHS-2) se transmite casi exclusivamente por contacto sexual, causando herpes genital. La infección genital por VHS-1 por contacto oral-genital se está haciendo cada vez más común^{4,5}.

El diagnóstico de la infección por VHS es predominantemente clínico. Sin embargo, se anima cada vez más a su confirmación por laboratorio, dado que el reconocimiento del patógeno específico puede determinar el manejo óptimo y definir el pronóstico⁶. Las técnicas diagnósticas incluyen frotis de Tzanck, histopatología, inmunofluorescencia, microscopio electrónico, detección de antígenos/anticuerpos, cultivo viral y reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Dicha técnica es la prueba diagnóstica más sensible y específica^{6,7}. En nuestro hospital, la PCR para confirmación de laboratorio de las infecciones por VHS está disponible desde 2017.

El objetivo de este estudio fue caracterizar el espectro clínico de las infecciones mucocutáneas por VHS confirmadas mediante PCR en el mayor hospital docente terciario de Portugal en términos de características demográficas y comorbilidades de los pacientes, tipo clínico de la enfermedad y tipo de VHS. Además, el estudio trató de analizar el subgrupo de herpes genital confirmado mediante PCR.

Métodos

Realizamos un estudio observacional retrospectivo de 6 años de duración (de enero de 2017 a diciembre de 2022) de las infecciones mucocutáneas por VHS confirmadas mediante PCR en el *Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte* (CHULN) de Portugal. Se analizaron los resultados de las pruebas de laboratorio de PCR para detectar el VHS en hisopos mucocutáneos (2017-2019: HSV1&HSV2 VZV R-GENE ref. 69-014B®; 2020-2022: Meningitis Viral/Herpes MGB Panel ELIRTSS07ING ELITECH®), junto con historias clínicas. Se recopilaron las

características demográficas y las comorbilidades de los pacientes, los tipos clínicos de la infección y el tipo de VHS. En cuanto al subgrupo de herpes genital, se evaluaron la orientación y el comportamiento sexual de los pacientes, el tipo de VHS y las enfermedades de transmisión sexual (ETS) concomitantes.

Las pruebas estadísticas se realizaron utilizando IBM-SPSS-Statistics®. Se realizaron comparaciones directas (*post-hoc*) utilizando las pruebas *z* y *t* para muestras independientes, con corrección para inflación alfa. Se consideraron estadísticamente significativos los valores bilaterales de $p < 0,05$.

Resultados

Durante el periodo de estudio, se realizó un total de 947 pruebas PCR para la detección del VHS en hisopos mucocutáneos, 448 de las cuales (47,3%) resultaron positivas. De ellas, 182 (40,6%) identificaron el virus de varicela zóster, y 266 (59,4%) el VHS.

En cuanto a las pruebas PCR positivas para VHS, un total del 50,4% ($n=134$) fue realizado en el servicio de urgencias, el 38,9% ($n=106$) durante la atención hospitalaria (principalmente en los servicios de medicina interna y dermatovenereología) y el 9,8% ($n=26$) durante las consultas ambulatorias (principalmente dermatovenereología).

Muchos pacientes con infección por VHS confirmada mediante PCR fueron mujeres ($n=149$; 56%) (edad media de $43,3 \pm 22,6$ años).

En cuanto al tipo clínico de la infección, el 61,7% fueron herpes genitales; el 24,1%, herpes orolabiales; el 5,3%, *eczema herpeticum* y el 1,9%, gingivoestomatitis herpética (tabla 1); el 46,2% ($n=123$) fueron consideradas infecciones primarias, mientras que el 53,8% ($n=143$) fueron consideradas recidivas.

La mitad de los pacientes tuvo comorbilidades ($n=131$; 49,2%), más comúnmente inmunosupresión iatrogénica ($n=52$; 39,7%), junto con enfermedades inmunomediadas ($n=41$; 31,3%), y trasplante de órganos sólidos ($n=11$; 8,4%). En cuanto a las enfermedades inmunomediadas, 14 pacientes presentaron eccemas atópicos, todos ellos asociados a *eczema herpeticum*. La segunda condición más común fue la enfermedad oncológica ($n=33$; 25,2%), incluyendo neoplasias de

Tabla 1 Tipos clínicos de infecciones mucocutáneas por VHS confirmados en laboratorio mediante PCR y tipo de VHS asociado

	Tipos clínicos de infección (n = 266)					
	Total		VHS-1		VHS-2	
	n	%	n	%	n	%
Herpes genital	164	61,7%	37	22,6%	127	77,4%
Herpes orolabial	64	24,1%	63	98,4%	1	1,6%
<i>Eczema herpeticum</i>	14	5,3%	14	100,0%	0	—
Gingivoestomatitis herpética	5	1,9%	5	100,0%	0	—
Otros no específicamente especificados	19	7,1%	13	68,4%	6	31,6%

PCR: reacción en cadena de la polimerasa; VHS: virus del herpes simple.

órganos sólidos (n=17; 13%), y enfermedades hematológicas (n=16; 12,2%). También se identificaron otras causas de inmunosupresión en este grupo de pacientes, incluyendo la infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (n=22; 16,8%), embarazo (n=13; 9,9%) y diabetes mellitus (n=11; 8,4%). En cuanto al estadio de la infección, los episodios recurrentes de herpes simples mucocutáneo fueron más comunes en los pacientes con comorbilidades (n=98/131, 74,8%) frente a los pacientes sin comorbilidades (n=45/135, 33,3%) (p<0,01).

El VHS-1 fue identificado en el 49,6% y el VHS-2 en el 50,4% de los pacientes (tabla 1). Muchos casos de herpes orolabial, y todos los casos de *eczema herpeticum* y gingivoestomatitis herpética fueron causados por el VHS-1. Los casos de herpes genital estuvieron asociados al VHS-2 en el 77,4% de los pacientes.

En cuanto al subgrupo de herpes genital confirmado mediante PCR (tabla 2), muchos pacientes fueron mujeres (60,4%) (edad media de 39,4±20,1 años), el 72% se consideraron a sí mismos heterosexuales, y el 12,8% fueron hombres que tuvieron sexo con hombres (MSM). El herpes genital se produjo con mayor frecuencia en la zona vulvovaginal, seguida del pene y el escroto, las zonas perianales y glúteas, y las regiones inguinales y púbicas. Se reportó un total de 103 casos de infección primaria (62,8%) y 61 recidivas (37,2%).

El 20,7% de estos pacientes presentaron otras ETS, es decir, VIH (9,1%) (6 casos de los cuales eran diagnósticos nuevos), sífilis (6,7%), y uretritis/cervicitis (6,7%). No se especificaron otras variables de comportamiento sexual en muchos pacientes, y no pudimos caracterizarlas.

La tabla 2 ilustra los datos clínicos y epidemiológicos del herpes genital herpes en virtud del tipo de VHS. En comparación con el VHS-2, el herpes genital asociado al VHS-1 fue más común en las mujeres (p<0,01) e individuos jóvenes (p<0,01). Las ETS concomitantes fueron más frecuentes en los pacientes con VHS-2, aunque sin significación estadística (p=0,22). La proporción de MSM fue más elevada en el herpes genital asociado al VHS-2 (p=0,03).

Al evaluar las recidivas, muchas fueron debidas al VHS-2 (n=57/61; 93,4%) (p<0,01). Asimismo, la tasa de recidivas fue más elevada en los pacientes con herpes genital asociado al VHS-2 (n=57/127, 44,9% frente a n=4/37, 10,8%; p<0,01). El número de recidivas/año no fue especificado en muchos pacientes, por lo que este parámetro no fue evaluado.

La proporción de casos de herpes genital por VHS-1/VHS-2 confirmados por laboratorio a lo largo del periodo de estudio fue variable, sin tendencia específica a incremento o decremento (tabla 2).

Discusión

Aunque el diagnóstico de las infecciones herpéticas es predominantemente clínico, se recomienda la confirmación por laboratorio con identificación del tipo de virus, debido a las implicaciones pronósticas y terapéuticas. La PCR es la prueba más sensible y específica para este fin, habiendo sido progresivamente utilizada⁶. El diagnóstico temprano y exacto de las infecciones herpéticas es especialmente importante en los casos de *eczema herpeticum* y herpes genital en individuos inmunosuprimidos, mujeres embarazadas y recién nacidos. En dichos casos, la confirmación por laboratorio de las infecciones herpéticas mucocutáneas con identificación del tipo de virus específico puede guiar las decisiones terapéuticas y el cribado de los pacientes^{6,7}.

Como hemos reportado previamente, nuestro estudio demuestra el espectro clínico variable de las infecciones mucocutáneas por VHS, con una buena representación de las diferentes presentaciones de la enfermedad. El VHS-1 fue la causa principal de herpes orolabial, gingivoestomatitis herpética y *eczema herpeticum*, y el VHS-2 la causa principal de herpes genital^{1,2,8}.

El 50% de los pacientes presentaron comorbilidades (principalmente inmunosupresión), siendo más comunes las recidivas en este grupo, lo cual demuestra el riesgo de infección por herpesvirus y la reactivación en este contexto^{1,2,7}. Aunque muchas infecciones por VHS son autolimitantes, existe un riesgo de infección grave y generalizada en los pacientes inmunocomprometidos con posibles complicaciones mortales^{2,7}, lo cual significa que es extremadamente importante que los facultativos presten una atención más cercana a este grupo de pacientes.

En cuanto al subgrupo de herpes genital confirmado mediante PCR, otras ETS estuvieron presentes en un porcentaje significativo de individuos, y especialmente la infección por VIH. Casi la mitad de estas infecciones por VIH fueron nuevos diagnósticos en el momento de observarse el herpes genital. La evidencia sugiere que existe una asociación biológica fuerte entre las infecciones por VIH y VHS-2. La infección por VHS-2 incrementa la susceptibilidad a la adquisición de VIH, ambos virus incrementan la capacidad de transmisión del otro, y la enfermedad por VHS-2 puede llegar a ser más grave entre las personas con VIH⁹.

La tasa de incidencia del herpes genital es creciente a nivel mundial, siendo el VHS-2 el agente principal. Con todo, en las últimas décadas, la proporción de herpes genital por VHS-1 se ha incrementado, principalmente en los países desarrollados^{4,5,10–12}. Por contra, en nuestro estudio, la pro-

Tabla 2 Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con herpes genital confirmado en laboratorio mediante PCR, de acuerdo con el tipo de VHS

	Herpes genital					
	Total		VHS-1		VHS-2	
	n	%	n	%	n	%
Años del periodo de estudio						
2017	5	100%	0	—	5	100%
2018	33	100%	9	27,3%	24	72,7%
2019	30	100%	5	16,7%	25	83,3%
2020	12	100%	5	41,7%	7	58,3%
2021	30	100%	7	23,3%	23	76,7%
2022	54	100%	11	20,4%	43	79,6%
Sexo						
Mujer	99	60,4%	30	81,1%	69	54,3%
Varón	65	39,6%	7	18,9%	58	45,7%
Edad						
Edad media (años)	30,4 ± 20,1		27,6 ± 9,6		42,9 ± 21,1	
Tipo de infección						
Primaria	103	62,8%	33	89,2%	70	55,1%
Recidiva	61	37,2%	4	10,8%	57	44,9%
Localización de la enfermedad						
Zona vulvovaginal	89	54,3%	29	78,4%	60	47,2%
Pene y escroto	44	26,8%	2	5,4%	42	33,1%
Zona perianal y glútea	25	15,2%	5	13,5%	20	15,7%
Zona inguinal y púbica	6	3,7%	1	2,7%	5	3,9%
Orientación sexual						
Heterosexual	118	72,0%	32	86,5%	86	67,7%
Homosexual (MSM)	21	12,8%	1	2,7%	20	15,7%
No especificada	25	15,2%	4	10,8%	21	16,5%
Otras infecciones de transmisión sexual concomitantes						
Total	34	20,7%	6	16,2%	28	22,0%
VIH	15	9,1%	0	—	15	11,8%
Uretritis/cervicitis	11	6,7%	5	13,5%	6	4,7%
Neisseria gonorrhoeae	3	1,8%	2	5,4%	1	0,8%
Chlamydia trachomatis	5	3,0%	3	8,1%	2	1,6%
Otros agentes	3	1,8%	0	—	3	2,4%
Sífilis	11	6,7%	1	2,7%	10	7,9%
Condyloma acuminata	4	2,4%	0	—	4	3,1%
Hepatitis B	4	2,4%	0	—	4	3,1%
Hepatitis C	1	0,6%	0	—	1	0,8%

MSM: hombres que tienen sexo con hombres; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; VHS: virus del herpes simple; VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

porción de casos de VHS-1/VHS-2 fue variable a lo largo de los años, sin tendencia creciente o decreciente específica. Las diferencias sociales y culturales en los países podrían determinar dichas diferencias.

Sin embargo, existieron diferencias estadísticamente significativas entre el herpes genital por VHS-2 y VHS-1 en cuanto a características demográficas y clínicas. En comparación con el VHS-2, el herpes genital por VHS-1 se produjo más frecuentemente en las mujeres e individuos jóvenes, y estuvo asociado a una tasa de recidivas más baja.

Se ha establecido previamente una mayor proporción de individuos más jóvenes asociados al VHS-1, lo cual podría explicarse mediante la hipótesis de la higiene. Las tasas más bajas

de seropositividad por VHS adquirida en la infancia, junto con la iniciación sexual más temprana, y el contacto sexual orogenital (principalmente sexo receptivo oral en las mujeres) son los factores de riesgo principales de la infección genital por VHS-1. Además, las diferencias anatómicas e histológicas de la zona anogenital en ambos sexos pueden justificar estas diferencias^{4,10-14}.

Aunque sin significación estadística, otras ETS fueron más comunes en el herpes genital por VHS-2, en consistencia con hallazgos previos que demuestran una tasa más elevada de comportamientos sexuales de riesgo en estos pacientes^{5,12}.

Finalmente, de manera similar a los informes previos, el herpes genital por VHS-1 estuvo asociado a una tasa de reci-

divas más baja, dado el menor tropismo de VHS-1 al epitelio genital^{4,5,10–14}. Dichas diferencias en cuanto a frecuencia de la reactivación son importantes, para definir el pronóstico y la terapia de los pacientes, tal como las indicaciones de profilaxis, a la vez que se reduce el malestar psicológico de los pacientes y se mejora su calidad de vida.

Una limitación de nuestro estudio es que se trata de un análisis unicéntrico basado en registros sanitarios, pudiendo no haberse obtenido algunos datos. Otra limitación es que nuestro estudio incluyó únicamente infecciones mucocutáneas confirmadas mediante PCR, y no evaluó aquellas diagnosticadas clínicamente. Sin embargo, nuestro hospital es el hospital docente terciario de mayor tamaño en Portugal, y el único en el país con un servicio de urgencia de dermatovenereología abierto, lo cual nos aportó un tamaño muestral sustancial. Por ello, nuestros hallazgos corroboran la importancia de la confirmación por laboratorio de la infección por VHS, ya que el diagnóstico y reconocimiento exactos del patógeno específico pueden determinar el manejo óptimo y definir el pronóstico.

Declaración de contribución de autoría CRediT

Todos los autores contribuyeron a la concepción y diseño del estudio, la preparación del material, la recopilación y el análisis de los datos. Todos los autores contribuyeron al proceso de redacción de este documento, y a su evaluación crítica, y aprobaron eventualmente su versión final para presentación y publicación.

Responsabilidades éticas

El estudio se realizó con cumplimiento pleno de los principios establecidos en la Declaración de Helsinki. Se obtuvo aprobación del Comité de ética sanitaria de CHULN (335/22).

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Disponibilidad de los datos

Las bases de datos generadas y/o analizadas durante el estudio actual no están disponibles públicamente. Pueden solicitarse los datos al autor para correspondencia.

Agradecimientos

Este estudio fue realizado tras ser autorizado por el Comité de ética sanitaria del *Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte* de Portugal (Comissão de Ética do Centro Académico de Medicina de Lisboa), proceso N° 335/22 de 17 de febrero de 2023. Todos los experimentos fueron realizados en cumplimiento pleno de la legislación y guías institucionales relevantes, así como de los estándares éticos establecidos en la Declaración de Helsinki.

Bibliografía

- James C, Harfouche M, Welton NJ, Turner KM, Abu-Raddad LJ, Gottlieb SL, et al. Herpes simplex virus: Global infection prevalence and incidence estimates, 2016. *Bull World Health Organ*. 2020;98:315–29, <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.19.237149>.
- Whitley R, Baines J. Clinical management of herpes simplex virus infections: Past, present, and future. *F1000Res*. 2018;7:1726, <http://dx.doi.org/10.12688/f1000research.16157.1>.
- Zhu F, Zhang J, Feng J, Yang H. Hospital risk management of cutaneous herpes simplex virus infection. *Clin Exp Dermatol*. 2016;41:730–3, <http://dx.doi.org/10.1111/ced.12894>.
- Magdaleno-Tapiá J, Hernández-Bel P, Valenzuela-Oñate C, Ortiz-Salvador JM, García-Legaz-Martínez M, Martínez-Domenech Á, et al. Genital infection with herpes simplex virus type 1 and type 2 in Valencia, Spain: a retrospective observational study [Article in English, Spanish]. *Actas Dermosifiliogr (Eng Ed)*. 2020;111:53–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2019.06.002>.
- Macho-Aizpurua M, Imaz-Pérez M, Álava-Menica JA, Hernández-Ragpa L, López-de-Munain-López MJ, Cámara-Pérez MM, et al. Characteristics of genital herpes in Bilbao (Northern Spain): 12-year retrospective study. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2021;39:234–40, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2020.04.014>.
- Ozcan A, Senol M, Saglam H, Seyhan M, Durmaz R, Aktas E, et al. Comparison of the Tzanck test and polymerase chain reaction in the diagnosis of cutaneous herpes simplex and varicella zoster virus infections. *Int J Dermatol*. 2007;46:1177–9, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-4632.2007.03337.x>.
- Levin MJ, Weinberg A, Schmid DS. Herpes simplex virus and varicella-zoster virus. *Microbiol Spectr*. 2016;4, <http://dx.doi.org/10.1128/microbiolspec.DMIH2-0017-2015>.
- Hooi PS, Chua BH, Karunakaran R, Lam SK, Chua KB. A retrospective review of mucocutaneous infections by human herpesvirus 1 and 2 in an urban population in Malaysia. *Med J Malaysia*. 2002;57:80–7.
- Looker KJ, Welton NJ, Sabin KM, Dalal S, Vickerman P, Turner KME, et al. Global and regional estimates of the contribution of herpes simplex virus type 2 infection to HIV incidence: A population attributable fraction analysis using published epidemiological data. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:240–9, [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30470-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30470-0).
- AlMukdad S, Harfouche M, Farooqui US, Aldos L, Abu-Raddad LJ. Epidemiology of herpes simplex virus type 1 and genital herpes in Australia and New Zealand: Systematic review, meta-analyses and meta-regressions. *Epidemiol Infect*. 2023;151:e33, <http://dx.doi.org/10.1017/S0950268823000183>.
- Malkin JE. Epidemiology of genital herpes simplex virus infection in developed countries. *Herpes*. 2004;11 Suppl 1:2A–3A.
- McQuillan G, Kruszon-Moran D, Flagg EW, Paulose-Ram R. Prevalence of herpes simplex virus type 1 and type 2 in persons aged 14–49: United States, 2015–2016. *NCHS Data Brief*. 2018;304:1–8.
- Durukan D, Fairley CK, Bradshaw CS, Read TRH, Druce J, Catton M, et al. Increasing proportion of herpes simplex virus type 1 among women and men diagnosed with first-episode anogenital herpes: A retrospective observational study over 14 years in Melbourne, Australia. *Sex Transm Infect*. 2019;95:307–13, <http://dx.doi.org/10.1136/sextrans-2018-053830>.
- Gilbert M, Li X, Petric M, Krajden M, Isaac Renton JL, Ogilvie G, et al. Using centralized laboratory data to monitor trends in herpes simplex virus type 1 and 2 infection in British Columbia and the changing etiology of genital herpes. *Can J Public Health*. 2011;102:225–9, <http://dx.doi.org/10.1007/BF03404902>.