

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN



Seroprevalencia de anticuerpos IgM anti Herpes simplex virus 1 y anticuerpos IgG anti virus Epstein-Barr en niños

Bouffard ML¹ y Garcés MF²

RESUMEN

El virus herpes simplex 1 (VHS-1) y virus Epstein-Barr (EBV) pertenecen a la familia *Herpesviridae* que pueden infectar a los humanos en etapas tempranas de la vida, las infecciones causadas por ellos tienen una seroprevalencia mundial cercana al 90%, se caracterizan por establecer y mantener una infección latente en el huésped.

El VHS-1 da lugar a numerosas enfermedades herpéticas como el herpes bucal y queratitis. El EBV causa 79% de los casos de mononucleosis y persiste durante toda la vida en los linfocitos B. El estudio se realizó en 126 estudiantes (para VHS-1) y 288 (para EBV) incluyendo niños y niñas, en aparente buen estado de salud, con edades comprendidas entre los 5 y 13 años, pertenecientes al colegio Agustín Zamora Quintana de Caracas.

La muestra utilizada fue suero (muestras recolectadas de enero a marzo de 2012) y se determinaron los anticuerpos IgM anti VHS-1 e IgG anti VCA (antígeno de la cápside viral) de EBV a través de enzimoimmunoensayo. El análisis de los resultados fue a través de técnicas estadísticas utilizando medias y porcentajes. La seroprevalencia de anticuerpos IgM anti VHS-1 fue del 40,5% y la seroprevalencia de anticuerpos IgG anti EBV fue del 98,9%. La presencia de anticuerpos IgM anti VHS-1 e IgG anti EBV es altamente prevalente en la población estudiada.

En relación con EBV, la alta seroprevalencia se correlaciona con la reportada en otros países en vías de desarrollo, lo que recalca que la infección por este virus depende del nivel socioeconómico de la población y el grado de desarrollo del país.

Palabras clave: virus, seroprevalencia, virus Epstein-Barr, herpes simplex virus, anticuerpos.

¹Escuela de Bioanálisis, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela.

²Cátedra de bioquímica A, Escuela de Bioanálisis, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela

Calle Coromoto, Edf. Irine, Piso 5, Apto. 5A, Bello Monte. Caracas, Venezuela. CP:1050. E-mail: lu_bouffard91@hotmail.com

Recibido: 06/07/13.
Aceptado: 07/02/14.
Publicado: 02/06/14.

INTRODUCCIÓN

Los herpesvirus pertenecen a la familia *Herpesviridae*, constituida por virus de ADN de doble cadena con envoltura que se encuentran diseminados por toda la naturaleza y tienen la capacidad de establecer latencia en los individuos infectados. Durante el estado de latencia, el ADN viral se encuentra en el interior del núcleo celular, por lo que no es posible detectar las partículas virales; sin embargo, bajo ciertas condiciones, los virus pueden nuevamente replicarse y de esta manera ocasionar una reactivación. Esta replicación en los órganos blanco puede ser asintomática, pero la excreción viral que se produce es igualmente infectiva para otro individuo. Los herpesvirus producen infecciones que varían desde úlceras cutáneas dolorosas hasta varicela y encefalitis. Infectan al hombre ocho miembros de la familia: dos virus herpes simplex (VHS-1 y VHS-2), citomegalovirus (CMV), virus de varicela y zoster (VZV), virus de Epstein-Barr (EBV), herpesvirus 6 humano (HHV-6) y los recién descubiertos herpes humano tipo 7 y 8 (HHV-7, HHV-8) [1].

Los herpesvirus pertenecen a la familia *Herpesviridae*, constituida por virus de ADN de doble cadena con envoltura que se encuentran diseminados por toda la naturaleza y tienen la capacidad de establecer latencia en los individuos infectados. Durante el estado de latencia, el ADN viral se encuentra en el interior del núcleo celular, por lo que no es posible detectar las partículas virales; sin embargo, bajo ciertas condiciones, los virus pueden nuevamente replicarse y de esta manera ocasionar una reactivación. Esta replicación en los órganos blanco puede ser asintomática, pero la excreción viral que se produce es igualmente infectiva para otro individuo. Los herpesvirus producen infecciones que varían desde úlceras cutáneas dolorosas hasta varicela y encefalitis. Infectan al hombre ocho miembros de la

familia: dos virus herpes simplex (VHS-1 y VHS-2), citomegalovirus (CMV), virus de varicela y zoster (VZV), virus de Epstein-Barr (EBV), herpesvirus humano 6 (HHV-6) y los recién descubiertos herpesvirus humano 7 y 8 (HHV-7, HHV-8) [1].

Las infecciones por herpesvirus son comunes entre las personas de todas las edades, pero tienen una mayor prevalencia en los lactantes y los niños. La mayoría de las primoinfecciones virales de la niñez no son graves e incluyen diversas manifestaciones tales como resfriado común, odinofagia, fiebre, otitis, exantema, gingivostomatitis o herpes labial, pero en algunos casos las infecciones primarias o las reactivaciones de estos virus pueden causar complicaciones un poco más severas como encefalitis, meningoencefalitis, mononucleosis o querato-conjuntivitis.

El VHS-1 puede dar lugar a numerosas manifestaciones, como el herpes bucal, lesiones en los labios, queratitis (la causa principal de ceguera corneal en los Estados Unidos) e incluso encefalitis [2]. Diversos estudios seroepidemiológicos indican que la prevalencia de anticuerpos contra VHS-1 varía según la edad y el nivel socioeconómico de la población. En los países en desarrollo el 90% de la población tiene anticuerpos contra VHS-1 [1]. La infección primaria suele ser asintomática. Cuando es sintomática (sobre todo en niños) se manifiesta con más frecuencia como gingivostomatitis acompañada de fiebre y lesiones ulcerosas que abarcan la mucosa bucal, lengua, encías y faringe. Después de una infección inicial, el VHS puede volverse latente en el interior de los ganglios de la raíz nerviosa sensitiva del nervio trigémino. El virus VHS se puede reactivar y excretar en la saliva sin que haya lesiones mucosas manifiestas [1].

La infección por Epstein Barr virus (EBV) es común en todo el mundo, con una seroprevalencia de 90 a 95% en los adultos. En los países en vías de desarrollo, como

Venezuela, prácticamente todos los niños poseen anticuerpos producidos durante infecciones pasadas, mientras que en países industrializados sólo el 60% de los jóvenes poseen tales anticuerpos [3]. EBV causa el 79% de los casos de mononucleosis infecciosa y el CMV el 21% restante. En los Estados Unidos afecta más frecuentemente a estudiantes de escuelas secundarias o universitarias. La mayoría de las personas se infectan con el EBV en algún momento de la vida. En países en desarrollo, la infección se asocia con linfoma de Burkitt en los niños, carcinoma nasofaríngeo y síndromes linfoproliferativos. Se mantiene latente en la cavidad bucal y en la sangre por el resto de la vida de la persona infectada [1].

El objetivo de este estudio, fue determinar la seroprevalencia de anticuerpos IgM anti VHS-1 y anticuerpos IgG anti EBV en niños, para de esta manera tener una visión más amplia de la prevalencia de estas infecciones virales en una muestra de la población venezolana.

MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio epidemiológico se realizó en una muestra de 126 niños para el análisis de anticuerpos anti VHS-1 y en 288 niños para el análisis de EBV, todos estudiantes del Colegio Agustín Zamora Quintana de Caracas, se escogieron estudiantes desde preescolar hasta sexto grado, con edades comprendidas entre 5 y 13 años, tanto de sexo masculino como femenino y en aparente buen estado de salud.

A cada paciente se le extrajo una muestra de sangre sin anticoagulante, previo consentimiento de los padres y de los participantes, la cual fue centrifugada. Se obtuvo el suero de la muestra, con el que se hicieron las pruebas serológicas. Las muestras fueron tomadas entre enero y marzo de 2012.

La detección de los anticuerpos se realizó mediante la técnica de análisis

inmunoabsorbente ligado a enzima (ELISA), utilizando kits de la división diagnóstica R-Biopharm® para ambas pruebas. En el caso de la detección de anticuerpos IgM anti VHS-1, los anticuerpos presentes en la muestra se unieron a los antígenos de VHS-1 que recubrían los micropocillos de la placa, una vez ocurrida esta unión se añadió un conjugado formado por anticuerpos anti IgM humano marcados con la enzima peroxidasa que se fija específicamente a los anticuerpos IgM. Posterior a la formación de los complejos típicos se añadió TMB/Sustrato, consiguiendo un color azul que se transformaba a amarillo después de parar la reacción. La intensidad de este color es directamente proporcional a la cantidad de anticuerpos anti-VHS-1 IgM de la muestra, posteriormente se procedió a determinar con un lector de ELISA, las correspondientes absorbancias de cada muestra.

En el caso de la detección de anticuerpos IgG anti VCA (antígeno de la cápside viral) EBV, los anticuerpos presentes en la muestra se unieron a el antígeno de la cápside viral presente en los micropocillos de la placa, una vez que la unión antígeno anticuerpo ocurría, posterior a una incubación, se añadió un conjugado formado por anticuerpos anti IgG-humano marcado con peroxidasa, el cual se fijaba específicamente a los anticuerpos IgG. Posterior a la formación de los complejos típicos se añadió TMB/Sustrato, que permite la formación de una coloración azul que se transformaba a amarillo después de parar la reacción con ácido sulfúrico.

Para determinar si en la muestra existía la presencia de los anticuerpos, se procedió a evaluar el valor de absorbancia obtenido con una tabla de valores adjunta que proporcionaba el kit. Los valores de referencia utilizados fueron: VHS-1 IgM negativo < 16.0 U/ml; VHS-1 IgM intermedio 16.0 a 20.0 U/ml; VHS-1 IgM positivo >20.1 U/ml; EBV IgG negativo < 10.0 U/ml; EBV IgG intermedio 10.0 a 14.0 U/ml; EBV IgM positivo > 14.1.

Los cálculos estadísticos fueron realizados utilizando el software Microsoft Excel 2011.

RESULTADOS

Los porcentajes de positividad para la inmunoglobulina M anti VHS-1 y la inmunoglobulina G anti EBV se encuentran representados en las tablas anexas (Tabla 1) al igual que la positividad de acuerdo a la edad

IgM anti VHS-1		IgG anti EBV	
Casos	Porcentaje	Casos	Porcentaje
51	48,48%	283	98,95%

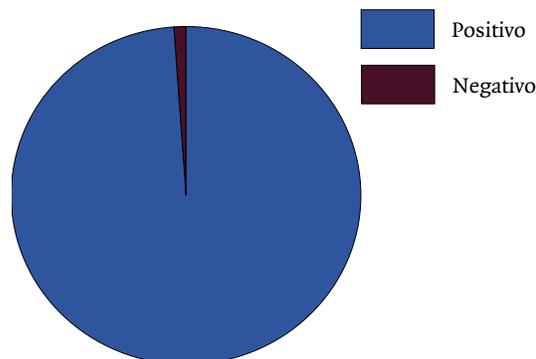
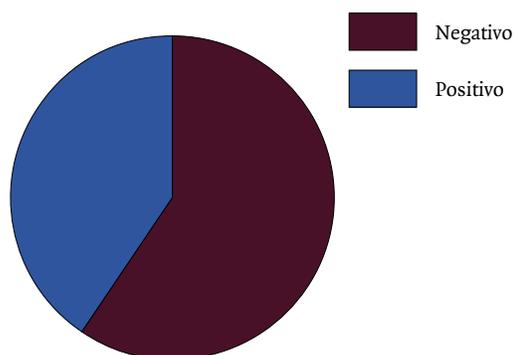


Tabla 1. Porcentaje de positividad para IgM anti VHS-1 e IgG anti EBV en el grupo poblacional estudiado.

Gráfico 2. Porcentaje de positividad de anticuerpos IgM anti VHS-1

Gráfico 3. Porcentaje de positividad de anticuerpos IgG anti EBV

(Tabla 2), se puede observar el mayor porcentaje de positividad en pacientes de 8 años de edad (Gráfica 1).

En cuanto a la tasa de prevalencia de los Anticuerpos IgM anti VHS-1, se observó que esta fue del 40,48%, es decir, que 51 de los pacientes estudiados presentaban una infección latente por este virus sin presentar ningún tipo de sintomatología aparente, el 59,52% restante (75 niños) no presentó positividad para los anticuerpos anti IgM (Gráfica 2).

La positividad de los anticuerpos IgG anti EBV en la población estudiada fue del 98,95%, es decir, que 283 de los 286 niños estudiados habían contraído en algún momento de su vida una infección por el EBV (Gráfica 3).

Cabe destacar que hasta la fecha, solo se presentan los resultados parciales de la seroprevalencia de anticuerpos IgG anti EBV. La seroprevalencia de anticuerpos IgM anti VHS-1 es un resultado preliminar, ya que aún se encuentra en estudio un porcentaje de las muestras obtenidas de la población, lo que pudiese determinar, al final del estudio, alguna variación en los porcentajes de seroprevalencia.

DISCUSIÓN

Las infecciones por VHS-1 son altamente frecuentes en niños y adultos, las primoinfecciones suelen ser asintomáticas. En este estudio se determinó que casi el 41% de los pacientes estudiados presentaban una infección activa por VHS-1, los cuales no presentaban aparentemente ninguna sintomatología asociada. En otro estudio, realizado en Estados Unidos, la prevalencia de VHS-1 fue del 62% en niños asintomáticos de 12 a 21 años [6].

Es importante recordar que el VHS-1 es la causa más común de encefalitis aguda no epidémica, con una frecuencia anual estimada de un caso por 250.000 a 500.000 habitantes. La mortalidad asociada puede ser superior a 70% en ausencia de un tratamiento antiviral

IgM anti VHS-1		IgG anti EBV	
Edad (años)	Positivos (%)	Edad (años)	Positivos (%)
5	2	5	8
6	10	6	9
7	10	7	5
8	45	8	24
9	17	9	12
10	8	10	16
11	4	11	19
12	4	12	4
13	0	13	3

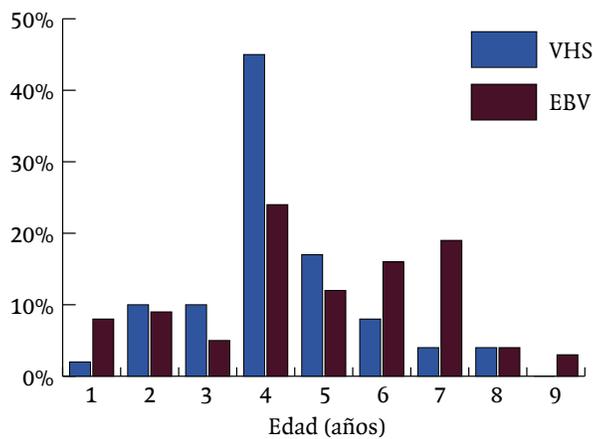


Tabla 2. Positividad de IgG anti VHS-1 e IgG anti EBV en el grupo poblacional estudiado por edades.

Gráfica 1. Distribución de frecuencias expresando los porcentajes de positividad de IgM anti VHS-1 por y de IgG anti EBV por edades.

efectivo y los sobrevivientes pueden llegar a presentar en ocasiones diversas secuelas de tipo neurológicas relacionadas con alteraciones en la memoria, cognitivas y de personalidad. Cerca de un tercio de los casos son causados por infección primaria por VHS-1, mientras que dos tercios resultan de la reactivación viral [7]. Por lo tanto, es importante tomar en cuenta que este tipo de pacientes asintomáticos, como los observados en este estudio, pueden

representar un foco de infección para otras personas, aumentando de esta manera la posibilidad de padecer una complicación grave como la encefalitis herpética. Esto es importante tomarlo en cuenta ya que el VHS-1 no solamente puede reactivarse causando herpes labial sino también esta complicación neurológica [7].

El EBV puede llegar a infectar alrededor de 90% de la población mundial y persiste de manera latente durante toda la vida en el huésped, específicamente en los linfocitos B, (células dianas responsables de la persistencia de la infección) y en las células epiteliales de la cavidad oral, (probablemente responsables de su propagación). La primoinfección, cuando se produce en los primeros años de vida, suele cursar de forma asintomática, sin embargo en la adolescencia se presenta como un cuadro de mononucleosis. En un pequeño porcentaje de los pacientes actúa como un agente cocarcinógeno y está asociado con el desarrollo de enfermedades malignas como el linfoma de Burkitt, el carcinoma nasofaríngeo y la enfermedad de Hodgkin [1,4].

La seroprevalencia del EBV en este estudio fue del 98,95%. En un estudio realizado en el Estado Carabobo, Venezuela y encabezado por Chacón MR, se observó que la prevalencia de anticuerpos anti EBV fue del 83,33% en una población mayor de 16 años, esta prevalencia igualmente resulta elevada, aunque es menor a la observada en nuestro estudio, comprobando que la primoinfección para este virus ocurre en edades tempranas. Como bien es cierto, la infección por EBV, depende en gran parte del país donde habita la persona, del grado de desarrollo del mismo y del nivel socioeconómico de la población [4]. En los países en vías de desarrollo, donde se incluye a Venezuela, la prevalencia es mayor (cerca del 90%). El patrón de seroprevalencia para el EBV virus es semejante al reportado en otros países con un grado de desarrollo similar a

Venezuela, en un estudio realizado en Brasil, en el año 2004, encabezado por Figueira CM, se observó una prevalencia de 71% de anticuerpos anti VCA de EBV en una población de 1 a 21 años y adicionalmente se hace referencia a la seroprevalencia de este virus en una población indígena de la región amazónica donde fue del 90% (a los 5 años de edad) [5].

Es importante resaltar que el EBV se encuentra relacionado con síndromes mieloproliferativos, Linfoma de Burkitt y carcinoma nasofaríngeo. El anticuerpo persistente contra antígenos tempranos (anti-EA, anti D o anti R) puede estar correlacionado con enfermedad grave, carcinoma nasofaríngeo (anti D) o linfoma de Burkitt africano (anti R) [1]. En estudios recientes se han encontrado relaciones del 67%, 55% y 31% de casos de linfoma de Hodgkin con

infecciones por el EBV, por lo que la prevención de la infección de este virus podría significar una disminución del riesgo de padecer este tipo de manifestaciones [8,9].

CONCLUSIONES

Se ha demostrado que la adquisición de ambas infecciones, tanto de EBV como de HSV, ocurre en edades tempranas, con una seroprevalencia superior al 90% en la población de 5 a 13 años de edad, siendo esta muestra representativa de la población estudiada. Por este motivo se recomienda ampliar los métodos de control de infecciones de estos virus, como son el lavado adecuado y constante de manos, el uso de utensilios de comida adecuados en especial en las escuelas y evitar el hacinamiento de personas.

Referencias bibliográficas

1. Kenneth J, Ray G. Microbiología médica. 4 ta Edición. México: Mc Graw Hill. Cap 38, p: 607.
2. Shors T. Virus: estudio molecular con orientación clínica. Madrid: Editorial Médica Panamericana. España. 2009.
3. Ingraham J, Ingraham C. Introducción a la microbiología. España: Reverté S.A. 1998.
4. Chacón de Petrola MR, Naveda O, Castillo de Tebres O, Flores M, Casanova de Escalona L. Prevalencia de anticuerpos anti citomegalovirus y anti virus epstein barr en valencia, Estado Carabobo, Venezuela. Rev Soc Ven Microbiología. 2002; 22(2).
5. Figueira C, Pereira F. Prevalencia de anticuerpos contra el virus de Epstein-Barr en niños y adolescentes sanos en Vitória, estado de Espírito Santo, Brasil. Rev Soc Bras Med Trop. 2004; 37(5).
6. Rosenthal SL, Stanberry L, Biro F, Slaoui M, Francotte M, Koutsoukos M, Hayes M, Bernstein D. Seroprevalence of herpes simplex virus types 1 and 2 and cytomegalovirus in adolescents. Clin Infect Dis. 1997. 24(2):135-9.
7. Martin C, Loretto S, Margarita I, Otth C. Herpes simplex virus type 1 as risk factor associated to Alzheimer disease. Rev med Chile. 2011; 139(6).
8. De Matteo E, Barón A, Chabay P, Porta J, Dragosky M, Preciado M. Comparación de la presencia del virus de Epstein-Barr en el linfoma de Hodgkin en pacientes pediátricos argentinos frente a los adultos. División de Patología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina. Arch Pathol Lab Med. 2003; 127(10):1325-9.
9. Chin J. El Control de las enfermedades transmisibles. Publicación Científica y técnica. N° 581. 17ma Edición. Informe Oficial Estadounidense de Salud Pública. Organización Panamericana de la Salud.
10. Robertson E. Epstein Barr virus latency and transformation. Norfolk: Caister Academic Press 2010.