



## Determinación sérica de IL-6 y prueba cualitativa de PCR en sujetos con IgM positiva para herpes virus simple

José Gutiérrez Salinas,\* Rosalba Carmona García,\*\* Leticia Cruz Tovar\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** la infección por herpes virus simple (HSV-1 y HSV-2) puede permanecer en estado latente y reactivarse con o sin manifestaciones clínicas por lo que se utilizan diversas pruebas de laboratorio para detectar este tipo de infección.

**Objetivo:** determinar las concentraciones séricas de interleucina-6 (IL-6) y realizar una prueba de PCR en sujetos con IgM positiva para herpes virus simple.

**Material y método:** se analizó el suero de 18 sujetos con positividad para IgM en contra de herpes virus simple (HSV-1 y HSV-2). La concentración sérica de IL-6 se efectuó mediante ELISA y la detección del virus HSV por PCR cualitativa. El grupo control fue de 20 sujetos aparentemente sanos, con concentraciones séricas negativas de inmunoglobulinas para HSV.

**Resultados:** el índice sérico de IgM para herpes virus simple fue de  $1.767 \pm 0.748$  y todos los sujetos tuvieron una prueba negativa de PCR. En comparación con el grupo control, el grupo con herpes virus simple tuvo una concentración sérica mayor de IL-6 ( $36.11 \pm 5.27$  vs  $121.9 \pm 23.91$  pg/mL;  $p < 0.001$ ; respectivamente) lo que correlacionó significativamente ( $r = 0.668$ ;  $p < 0.0024$ ) con las concentraciones séricas de IgM.

**Conclusiones:** el resultado negativo de la PCR en todos los sujetos con concentraciones altas de IgM en contra de HSV indica una infección sin virus circulante. Además, los altas concentraciones séricas de IL-6 en estos individuos indican un proceso inflamatorio importante, congruente con las concentraciones séricas de IgM que a su vez indican un proceso infeccioso actual por este tipo de virus.

**Palabras clave:** herpes virus, HSV-1, HSV-2; infección viral, IL-6, interleucina-6, PCR, serología.

### ABSTRACT

**Background:** Herpes simplex virus (HSV-1 and HSV-2) infection can remain in latent state and re-activate itself with or without clinical symptoms; due to this, several laboratory tests should be done to detect this type of infection.

**Objective:** To determine seric levels of interleukin-6 (IL-6) and made PCR probe in subjects with IgM positive to HSV.

**Material and methods:** Eighteen serum samples from subjects with IgM positive for herpes simplex virus (HSV-1 and HSV-2) were analyzed. Serum levels of IL-6 were determined by ELISA test and a qualitative PCR test for HSV detection was carried out. Control group has 20 seemingly healthy subjects with negative levels of immunoglobulins for HSV.

**Results:** IgM index in serum of subjects with HSV was  $1.767 \pm 0.748$  and all had negative PCR test. In comparison to control group, group with HSV had a high seric concentration of IL-6 ( $36.11 \pm 5.27$  vs  $121.9 \pm 23.91$  pg/mL;  $p < 0.001$ ; respectively). IL-6 shows a positive correlation with seric levels of IgM ( $r = 0.668$ ;  $p < 0.0024$ ).

**Conclusion:** Negative result in PCR test of all subjects with high serum levels of IgM for HSV indicates the presence of an infection without circulating virus. On the other hand, high levels of IL-6 in this type of subjects show the presence of an inflammatory process with an important correlation with the IgM levels in serum. All at once indicates an infectious process caused by this type of virus.

**Key words:** herpes virus, HSV-1, HSV-2, IL-6, interleukin-6, PCR, serologic, viral infection.

\* Laboratorio de Bioquímica y Medicina Experimental. División de Investigación Biomédica.

\*\* Laboratorio de Histocompatibilidad, Laboratorio de Pruebas Especiales. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. México, DF.

Correspondencia: Dr. José Gutiérrez Salinas. Laboratorio de Bioquímica y Medicina Experimental. División de Investigación Biomédica. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. San Lorenzo

502, 2º piso. 03100 México, DF. E-mail: quauhtlicutli@yahoo.com  
Recibido: septiembre, 2008. Aceptado: octubre, 2008.

Este artículo debe citarse como: Gutiérrez SJ, Carmona GR, Cruz TL. Determinación sérica de IL-6 y prueba cualitativa de PCR en sujetos con IgM positiva para herpes virus simple. Med Int Mex 2008;24(6):381-8.

La versión completa de este artículo también puede consultarse en: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

**E**l virus del herpes simple es un ADN virus envuelto en una cápside proteica con una capa lipídica, de la que existen dos variedades antigénicas (tipo 1 y tipo 2) (HSV-1 y HSV-2, respectivamente). El ser humano es el huésped natural y la infección se trasmite por contacto directo con secreciones contaminadas con el virus. En el caso de HSV-1 las secreciones orales son las infecciosas, mientras que para el HSV-2 son las secreciones genitales.<sup>1-4</sup> Este tipo de virus se considera la mayor causa de enfermedades de transmisión sexual causada por un virus en todo el mundo.<sup>1-6</sup> En nuestro país se ha encontrado una seroprevalencia en la población general de 18.1% y para el año 2001 se calculó una incidencia de siete casos por cada 100,000 habitantes.<sup>2-4</sup>

El virus HSV puede infectar al ser humano desde la infancia y permanecer en forma latente durante toda la vida del sujeto, mismo que puede experimentar una reactivación intermitente que puede manifestarse clínicamente o pasar inadvertida. Sin embargo, en sujetos inmunodeprimidos la reactivación del virus puede provocar complicaciones agudas; las más relevantes son las que afectan al sistema nervioso.<sup>1,5-10</sup> En la actualidad, las infecciones provocadas por herpes virus han cobrado gran importancia porque la terapia inmunosupresora que deben recibir los pacientes a quienes se ha trasplantado algún órgano o tejido puede favorecer la reactivación de este tipo de virus y afectar aún más su estado de salud. Los pacientes con capacidad para ser donadores y padecen una infección latente por HSV, pueden provocar en el paciente receptor una infección aguda que puede ocasionarle la muerte.<sup>5-10</sup> Además de los pacientes trasplantados, existen otros tipos de pacientes inmunocomprometidos, como los que reciben quimioterapia contra el cáncer, los enfermos de SIDA o los niños prematuros.<sup>6-10</sup>

La primoinfección o reactivación de la enfermedad por HSV-1 o HSV-2 puede manifestarse sin datos clínicos aparentes y la certeza del diagnóstico puede lograrse mediante el aislamiento del virus en sistemas de cultivos celulares. Sin embargo, la aplicación de este tipo de técnicas es muy costosa; por eso su utilización en centros hospitalarios está reservada sólo en casos especiales o de investigación.<sup>9-11</sup> Esta es la razón por la que se prefieren las técnicas serológicas o de biología molecular para detectar inmunoglobulinas tipo IgG e IgM o el virus; porque este tipo de procedimientos suelen ser más accesibles.<sup>9-11</sup>

La elevación de las concentraciones séricas de IgG e IgM es una prueba de laboratorio que confirma la existencia de una infección por parásitos, bacterias, hongos o virus.<sup>11</sup> Para el caso de los virus HSV-1 y HSV-2 se considera que el aumento de las concentraciones séricas de IgM es indicativo de infección actual que debe ser evaluada y tratada.<sup>9,12-14</sup>

Los pacientes con tratamiento inmunosupresor deben monitorearse continuamente para detectar la aparición de alguna infección viral, bacteriana o parasitaria mediante la búsqueda en muestras de suero de anticuerpos específicos que revelen dicha infección con o sin la aparición de datos clínicos.<sup>9,10</sup> Igual corresponde a individuos idóneos para donación de algún órgano o tejido en quienes la cuantificación de inmunoglobulinas específicas puede ser una herramienta para la detección oportuna de infección por HSV-1 o HSV-2 y que evolucione sin síntomas.<sup>9-10</sup> Sin embargo, el diagnóstico serológico no siempre es exacto porque en pacientes inmunocomprometidos la producción de inmunoglobulinas es deficiente y no siempre refleja la coexistencia de infección.<sup>9,12</sup> Luego del diagnóstico de infección, la existencia de inmunoglobulinas séricas es un evento tardío. Por esto el análisis de suero para la búsqueda de anticuerpos específicos se considera un evento retrospectivo que no permite iniciar el tratamiento temprano.<sup>11-14</sup> Hace poco se utilizaron métodos de análisis más específicos y exactos para la búsqueda (y en su caso, cuantificación) de partículas virales en suero o sangre total.<sup>9,11,12</sup> Se utilizó con buen éxito la reacción en cadena de la polimerasa (PCR; por sus siglas en inglés: *polymerase-chain-reaction*) para ampliar y detectar un fragmento específico del ADN o ARN de diversos tipos de virus; de esta forma puede establecerse el diagnóstico más oportuno y certero.<sup>11-14</sup> Así, el uso de la PCR en muestras de suero para demostrar el ADN de los virus HSV-1 y HSV-2 ha puesto de manifiesto que es el prototipo de aplicación del diagnóstico molecular en la práctica asistencial del laboratorio, con sensibilidad superior al 95% y especificidad del 100%.<sup>11-14</sup>

Después del diagnóstico de infección por virus, bacterias o parásitos, se inicia una respuesta metabólica general, cuya característica principal es la producción de citocinas y factores de crecimiento.<sup>15-18</sup> Estas sustancias se producen como respuesta general a la infección y se considera que actúan como mediadores del proceso inflamatorio e inmunológico del huésped.<sup>15-20</sup> La reacción inflamatoria

aguda es una respuesta inespecífica del organismo a la agresión infecciosa que pone en juego una serie de mecanismos celulares en los que participación las células del sistema inmunitario, que secretan tres tipos de citocinas pro-inflamatorias que son las interleucinas tipo 1 y 6 (IL-1 y IL-6, respectivamente) y el factor de necrosis tumoral tipo alfa (TNF- $\alpha$ ).<sup>15-20</sup>

La IL-6 es una citocina de fase aguda que se produce como reacción al proceso inflamatorio por una infección viral; participa en la estimulación de los linfocitos B para que produzcan anticuerpos específicos, principalmente del tipo IgM.<sup>15,19,20</sup> La IL-6 actúa en diferentes tipos de células en el organismo en donde desencadena la producción de una serie de mediadores químicos responsables de los signos sistémicos de inflamación, como la fiebre y los escalofríos, la modificación del ritmo cardiaco y respiratorio y la movilización de los polimorfonucleares.<sup>15,19-22</sup> En el caso de una primoinfección o reactivación por herpes virus, la IL-6 es una de las primeras citocinas que aparece en el suero durante los dos primeros días de la infección-reactivación; por esto se ha usado en algunos casos como marcador de infección aguda causada por este tipo de virus.<sup>15,19-22</sup>

Con base en lo anterior, el objetivo de esta investigación consistió en determinar en sujetos con concentraciones detectables de IgM contra HSV-1 y HSV-2, la concentración sérica de IL-6 y realizar la prueba de PCR para detectar este tipo de virus y establecer las probables interrelaciones entre estos parámetros.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio transversal y observacional efectuado en 18 muestras de suero provenientes del servicio de virología del Laboratorio de Pruebas Especiales, suministrados por diversos servicios del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE y que se recolectaron durante el periodo comprendido de diciembre de 2007 a febrero de 2008. Las 18 muestras de suero corresponden a igual número de pacientes, de los que 12 (66.6%) correspondieron al género femenino y 6 (33.3%) al masculino; con promedio de edad de 34.5 años con límites de 7 y 59 años. Las muestras se seleccionaron según su concentración de anticuerpos IgM contra HSV (1 y 2), mismos que se cuantificaron por medio de una técnica indirecta de quimioluminiscencia con micropartículas paramagnéticas

unidas a antígeno específico y que se detectaron en un aparato de análisis automático robotizado, con detector de *flash* modelo Liaison (NS: 2229001745; DiaSorin, Vercelli, Italia), utilizando un equipo de reactivos correspondientes y siguiendo las instrucciones proporcionadas por el fabricante, sin diferenciar la coexistencia de anticuerpos IgM contra HSV-1 y HSV-2. Se consideró un valor (índice)  $\geq 1.1$  como punto de corte para definir la infección actual por HSV 1 y 2.<sup>9,12-14</sup>

El grupo de estudio se comparó con un grupo control conformado por 20 sujetos aparentemente sanos que acudieron como donadores voluntarios al banco de sangre de nuestra institución y con niños que asistían a una clínica comunitaria de salud para tramitar un certificado médico, contando con la autorización por escrito de los padres para tomarles una muestra de sangre. Los sujetos fueron 10 masculinos y 10 femeninos, con edad promedio de 26.7 años con límites de 5 y 45 años y que en el estudio serológico no tuvieron concentraciones detectables de IgM para HSV-1 y HSV-2. Todos los procedimientos se hicieron de acuerdo con las Normas y Procedimientos Generales de Laboratorio para el Análisis de Muestras Humanas avalado por nuestra institución.

### Determinación de la interleucina-6

En todos los sueros de los pacientes y controles se determinaron las concentraciones de interleucina-6 (IL-6) por medio de una técnica de ELISA de doble anticuerpo en placa mediante un equipo de reactivos marca BioSource (IL-6 Immunoassay kit, BioSource International, Cal. USA) y siguiendo las instrucciones proporcionadas por el fabricante. Se hizo la lectura de detección a una longitud de onda de 450 nm en un lector automático de ELISA (Microplate Reader, Elx808, Bio Tek Instruments, USA) y con una concentración mínima detectable de 2 pg/mL, con una sensibilidad del 98.3%.

### Detección de HSV por PCR

Todos los sueros de los pacientes con IgM positiva específica para HSV se analizaron con reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) para detección cualitativa de los virus HSV-1 y HSV-2, con un equipo de reactivos específicos (AK-1494-048-01/MT y 1594-032-01/MT; GENOMICA, Madrid, España) de acuerdo con las especificaciones del fabricante. Luego de aislar el ADN viral del suero, éste sirve para amplificar en un

termociclador (Techne Genius, USA) un fragmento de 194 pares de bases dentro del gen de la ADN-polimerasa viral de HSV-1 y HSV-2. Posteriormente se determinaron los fragmentos amplificados mediante una técnica de ELISA con un espectrofotómetro (Auto-Reader II, Ortho Diagnostic System Inc. USA) a una longitud de onda de 405 nm. El resultado se reportó negativo o positivo considerando una sensibilidad diagnóstica de 96.7% y un nivel mínimo de detección de 2 moléculas/ $\mu$ L de fragmentos amplificados.

### Análisis estadístico

Los resultados se expresan en números absolutos, porcentajes, o promedios. Para su análisis se utilizó una matriz del programa Excel 2000 (Microsoft Co.) y el programa de análisis estadístico GraphPad Prism V-4 (GraphPad Software Inc., San Diego Cal. USA). La diferencia entre medias de los grupos formados se estableció aplicando una prueba de *t* de Student o prueba *F* donde correspondió. La asociación entre variables se realizó por medio del coeficiente de correlación de Pearson. Para todas las pruebas se consideró un valor de  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo.

## RESULTADOS

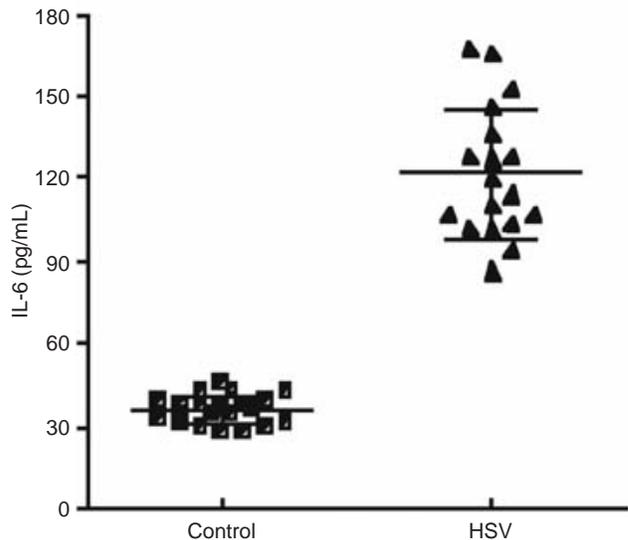
En el cuadro 1 se muestran las características generales (edad y género) de los sujetos del grupo control y de los que tuvieron altas concentraciones séricas de IgM para HSV. Además, para cada grupo se muestra la concentración sérica de IL-6 y, en el caso de los sujetos con HSV, se señalan las concentraciones séricas de IgM (índice) y el resultado del análisis de PCR para detectar virus HSV.

En el grupo control 50% de los sujetos eran mujeres con edad promedio de  $25.5 \pm 13.11$  años y el grupo masculino con edad promedio de  $27.9 \pm 11.80$  años. Por su parte, en el grupo con IgM positiva para HSV, el género femenino representó 66.6% con edad promedio de  $24.55 \pm 13.67$  años y el género masculino ocupó 33.3% con edad promedio de  $43.75 \pm 22.5$  años, con dos individuos sin dicho dato. En ambos grupos predominaron las muestras provenientes de sujetos adultos pues sólo tres muestras fueron de niños, que representaron 15% de la población en el grupo control y 16.6% en el grupo positivo para HSV (cuadro 1).

En el caso del grupo HSV positivo, el origen del servicio hospitalario fue: 9 pacientes (50%) provenían del servicio de hematología, 4 (22.2%) de gastroenterología; 2 (11.1%) de perinatología y uno (5.5%) de admisión externa, inmunología y otorrinolaringología.

El índice sérico de la IgM determinado para el grupo con HSV fue, en promedio, de  $1.767 \pm 0.748$  con límites de 1.17 y 3.60. El grupo femenino tuvo una diferencia estadísticamente significativa en su concentración sérica de IgM en comparación con el grupo masculino ( $1.885 \pm 0.87$  vs  $1.532 \pm 0.33$ ;  $p = 0.0242$ ; prueba *F* para comparar variancias). Todos los sujetos pertenecientes al grupo HSV positivo resultaron con prueba de PCR negativa, a pesar de las altas concentraciones de IgM, como se muestra en el cuadro 1.

La figura 1 muestra la distribución de las concentraciones séricas de IL-6 para cada uno de los sujetos del grupo control y el grupo de estudio, mientras que la figura 2 muestra el promedio  $\pm$  desviación estándar de dichas concentraciones de ambos grupos. El grupo de estudio tuvo una concentración mayor de IL-6 en comparación con el grupo control ( $121.9 \pm 23.91$  vs  $36.11 \pm 5.27$  pg/mL;  $p < 0.001$ , respectivamente). Además, el grupo femenino con HSV mostró una concentración sérica de IL-6 ligeramente



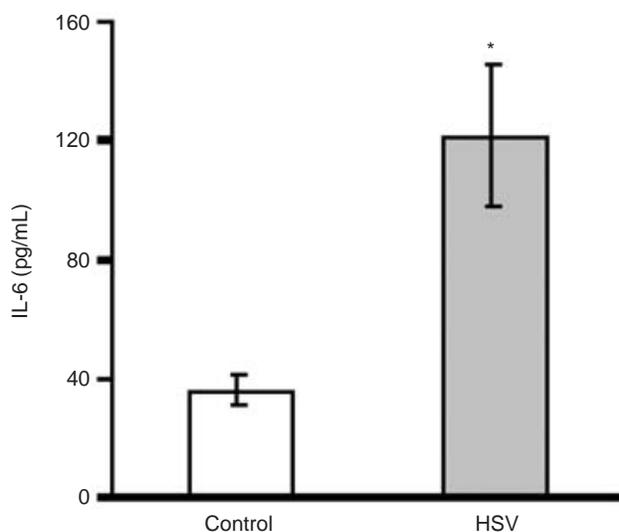
**Figura 1.** Concentración sérica de IL-6 en el grupo control y el grupo con HSV. La figura A muestra la concentración de IL-6 en cada uno de los sujetos pertenecientes a ambos grupos. La figura B muestra el promedio  $\pm$  DE de las concentraciones de IL-6 para cada grupo en particular (\*  $p < 0.001$ ).

**Cuadro 1.** Características generales de los sujetos control y con concentraciones séricas de IgM elevadas en contra del virus HSV

| CONTROLES |        |             |              |          | SUJETOS CON HSV |             |              |              |     |
|-----------|--------|-------------|--------------|----------|-----------------|-------------|--------------|--------------|-----|
| Núm.      | Genero | Edad (años) | IL-6 (pg/mL) | Servicio | Genero          | Edad (años) | IgM (índice) | IL-6 (pg/mL) | PCR |
| 1         | F      | 5           | 30.20        | HEM      | F               | 7           | 1.91         | 152.40       | N   |
| 2         | M      | 6           | 42.50        | HEM      | F               | 7           | 1.97         | 146.20       | N   |
| 3         | F      | 7           | 29.50        | HEM      | F               | 7           | 2.30         | 128.30       | N   |
| 5         | F      | 18          | 38.40        | ADM      | M               | 11          | 1.61         | 119.30       | N   |
| 6         | M      | 18          | 38.40        | GAS      | F               | 27          | 3.60         | 127.30       | N   |
| 7         | M      | 19          | 31.90        | HEM      | F               | 29          | 3.60         | 167.30       | N   |
| 8         | F      | 21          | 37.20        | HEM      | F               | 32          | 1.23         | 114.20       | N   |
| 9         | F      | 23          | 36.70        | HEM      | F               | 37          | 1.23         | 106.50       | N   |
| 10        | M      | 24          | 34.60        | PER      | F               | 37          | 1.40         | 103.12       | N   |
| 12        | F      | 27          | 35.80        | PER      | F               | 38          | 1.52         | 136.70       | N   |
| 13        | M      | 28          | 43.80        | OTO      | M               | 47          | 1.20         | 86.40        | N   |
| 14        | M      | 28          | 28.30        | HEM      | F               | 50          | 1.50         | 106.32       | N   |
| 4         | M      | 34          | 42.60        | GAS      | F               | 51          | 1.18         | 93.20        | N   |
| 11        | F      | 35          | 32.50        | GAS      | F               | 56          | 1.18         | 102.30       | N   |
| 15        | M      | 35          | 39.20        | INM      | M               | 58          | 1.51         | 110.60       | N   |
| 16        | F      | 38          | 34.60        | GAS      | M               | 59          | 1.17         | 101.23       | N   |
| 17        | F      | 39          | 31.90        | HEM      | M               | nr          | 1.60         | 128.30       | N   |
| 18        | F      | 42          | 39.40        | HEM      | M               | nr          | 2.10         | 165.30       | N   |
| 19        | M      | 42          | 46.20        |          |                 |             |              |              |     |
| 20        | M      | 45          | 28.50        |          |                 |             |              |              |     |

F: femenino; M: masculino; ADM: admisión externa; GAS: gastroenterología; HEM: hematología; INM: inmunología; OTO: otorrinolaringología; PER: perinatología; nr: no registrado; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; N: negativo.

**Nota:** para ambos grupos se muestra la concentración sérica de IL-6 (pg/mL) y para los sujetos con HSV el servicio de procedencia, el índice de IgM y el resultado del análisis de PCR.



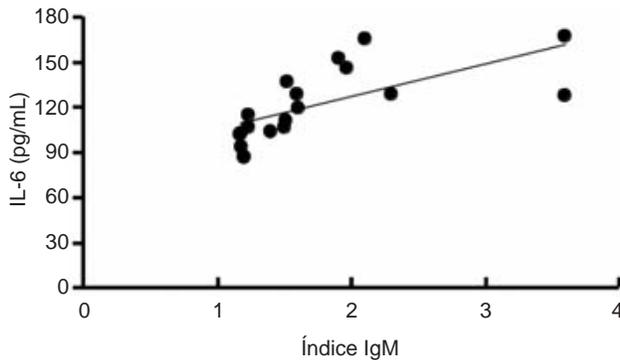
**Figura 2.** Gráfica de correlación entre las concentraciones séricas de IL-6 y el índice sérico de IgM en el grupo con HSV.

superior, en comparación con el grupo masculino, ( $123.7 \pm 23.23$  vs  $118.5 \pm 27.12$ , respectivamente) aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa ( $p > 0.1$ ).

La figura 3 muestra una gráfica de correlación entre las concentraciones de IgM y las de IL-6 en el grupo con HSV; tal como puede observarse, existe una alta correlación ( $r = 0.668$ ;  $p < 0.0024$ ) entre las concentraciones séricas de IgM y las concentraciones séricas de IL-6.

### DISCUSIÓN

Nuestros resultados muestran que los sujetos con altas concentraciones séricas de IgM contra HSV-1 y HSV-2 tuvieron un resultado negativo en la prueba de PCR cualitativa para este tipo de virus; sin embargo, las altas concentraciones séricas de IL-6 encontradas en estos sujetos, en comparación con los controles, indican que los primeros quizá cursan un proceso inflamatorio agudo provocado por este virus, lo cual se demuestra al encontrar una



**Figura 3.** Gráfica de correlación entre las concentraciones de IgM e IL-6 en el grupo con HSV.

correlación estrecha entre las altas concentraciones séricas de IgM y las altas concentraciones de esa citocina.

La correlación positiva entre las concentraciones de IgM y las de IL-6 sugieren que puede establecerse un proceso inmunológico agudo, quizá por la reactivación de una infección herpética latente, sin aparición del virus en la circulación sanguínea, como lo han sugerido otros investigadores.<sup>19-23</sup> Así mismo, las altas concentraciones de IL-6 detectadas en este tipo de sujetos sugieren que presentan un proceso inflamatorio general causado por la reactivación del virus HSV, tal como ha sido propuesto por otros investigadores que han encontrado concentraciones séricas altas de esta y otras citocinas en sujetos infectados con este y otros tipos de virus que son capaces de permanecer en estado de latencia y reactivarse en cualquier momento.<sup>14-21,23-30</sup>

El estado de latencia de un virus se define como un proceso infeccioso reversible caracterizado por un estado de no replicación del virus, pero de permanencia en el(los) tejido(s) del sujeto infectado.<sup>23-30</sup> Secundaria a una infección primaria, algunos virus como el de la rabia, el HIV, el virus de la hepatitis C y los de la familia del herpes virus muestran un estado de latencia que se distingue por su permanencia en ciertos tejidos (hígado, sistema linfático, sistema nervioso, etc.). Bajo ciertas circunstancias del huésped o del ambiente pueden reactivarse y producir un proceso infeccioso con o sin síntomas clínicos.<sup>1,23-25,27,28,30</sup>

Durante el proceso de latencia del HSV, el virus localizado en los tejidos (principalmente tejido nervioso) no

se encuentra en replicación; sin embargo, algunas de sus glucoproteínas de la cápside pueden detectarse en el suero de portadores sanos. Su mecanismo de producción no está completamente entendido.<sup>1,23-25,27,28,30</sup> Se piensa que estas glucoproteínas son responsables de la activación continua del sistema inmunológico, lo que origina en el huésped la producción de anticuerpos, sobre todo de la clase IgG.<sup>1,23-25,27,28,30</sup> Una vez que el sujeto portador de una forma latente del virus HSV se deteriora inmunológicamente (estrés, toma de medicamentos, enfermedad primaria no infecciosa, etc.) queda en condiciones para que se reactive el virus. Esto significa que comienza su proceso de replicación dentro de los tejidos y puede aparecer en la circulación periférica que lo llevará a lugares a las mucosas o la piel y provocará los signos y síntomas de la enfermedad. Es posible que en muchos casos la reactivación de un infección por HSV-1 o HSV-2 pase inadvertida y sólo se detecte mediante un análisis de suero en donde se advertirá la elevación de las concentraciones de IgM o existencia del virus en la circulación sanguínea.<sup>1,5-9,22-30</sup>

Por otro lado, la presencia de un proceso infeccioso viral por HSV-1 o HSV-2 conlleva un proceso inflamatorio del huésped caracterizado por la producción de IL-6 la cual ha sido una molécula que se a usado como indicador temprano de inflamación en otras enfermedades causadas por virus y ha sido sugerido como una herramienta en el diagnóstico temprano de este tipo de enfermedades ya que su elevación en el suero/plasma coinciden con el proceso de replicación del virus.<sup>15-22,26,29</sup>

La replicación del virus HSV durante una reactivación de la infección no necesariamente es en cantidades suficientes para ser detectadas en la circulación sanguínea del huésped. Observaciones hechas en modelos de animales de experimentación han señalado que el proceso de replicación del virus HSV durante un estado de reactivación de la infección puede llegar a producir la salida a la circulación sanguínea de *segmentos* de virus (que no presentan ADN) y no de virus completos infecciosos lo que puede hacer que un análisis tan específico como la PCR no lo detecte pero si activar al sistema inmune que responde produciendo IgM.<sup>13,23,27,28,30</sup>

La replicación del virus HSV se lleva a cabo dentro de las células y este proceso tiene como objeto asegurar la supervivencia del virus dentro del huésped y, por mecanismos todavía no conocidos, evadir al sistema inmune lo que conlleva a un estado de *tolerancia* entre el virus

y el huésped que puede clínicamente pasar desapercibida.<sup>23,24,28,30</sup>

En el medio hospitalario, existe la posibilidad de que los pacientes presenten por alguna razón, una condición que comprometa su estado inmunológico, lo que desate la reactivación de enfermedades virales por citomegalovirus, Epstein-Bar, o HSV-1 y HSV-2 las cuales pueden tener un final fatal, sobre todo cuando los signos y síntomas no son inicialmente tan evidentes.<sup>1,6,11-14,26,27,30</sup>

Por todo lo anteriormente mencionado, el médico debe mantener una conducta expectante ante un paciente inmunocomprometido y ordenar un análisis meticuroso para detectar a tiempo el inicio de una reactivación por este tipo de virus y así establecer una terapia temprana antiviral. Así mismo, en sujetos aparentemente sanos que son candidatos a donar un órgano o ser receptores del mismo, se debe hacer una búsqueda acuciosa de la presencia de una reactivación de la infección por HSV-1 o HSV-2 que curse asintomática, ya que es de vital importancia tanto para el donador como para el receptor al poder establecerse una terapia antiviral profiláctica o el rechazo de un sujeto como donador.

### Agradecimientos

Los autores agradecen a la QFB Ana María González Cardel (Área de Virología) y a la QFB Sara R. Juárez Enríquez, Jefa del Laboratorio de Pruebas Especiales del CMN 20 de Noviembre, por su ayuda en la recolección y análisis de las muestras así como por sus comentarios y revisión del manuscrito. También se agradece la colaboración del Dr. Eduardo Esponda T por conseguir las muestras de sangre de los niños y el análisis para la detección de HSV en los sujetos controles.

### REFERENCIAS

1. Corey L, Spear PG. Infections with herpes simplex viruses. *N Engl J Med* 1986;314:686-91.
2. Conde-González CJ, Juárez-Figueroa L, Uribe-Salas F, Hernández-Nevárez P, Schmid DS. Analysis of herpes simplex virus 1 and 2 infection in women with high risk sexual behaviour in Mexico. *Int J Epidemiol* 1999;28:571-76.
3. [www.salud.gob.mx/unidades/conasida](http://www.salud.gob.mx/unidades/conasida).
4. Conde-González CJ, Lazcano-Ponce E, Hernández-Giró C, Juárez-Figueroa L, Schmid JS. Seroprevalencia de la infección por el virus herpes simplex tipo 2 en tres grupos poblacionales de la ciudad de México. *Salud Pública Mex* 2003;45(supl)5: S608-16.
5. Stamm WE, Handsfiel HH, Rompalo AM, Ashely RL, Roberts PL. Association between genital ulcer disease and acquisition of HIV infection in homosexual men. *J Am Med Assoc* 1988;260:1429-33.
6. Hook EW, Cannon RQ, Nahmias AJ, Lee FF. Herpes simplex virus infection as a risk factor for HIV infection in heterosexuals. *J Infect Dis* 1992;165:251-55.
7. Johnson RE, Nahmias AJ, Magdar LS, Lee CA. A seroepidemiologic survey of the prevalence of herpes simplex virus type 2 infection in the United States. *N Engl J Med* 1990;321:7-12.
8. Wald A, Corey L, Cone R, Hobson A, Davis G. Frequent genital herpes simplex virus 2 shedding in immunocompetent women. Effect of acyclovir treatment. *J Clin Invest* 1997;99:1092-97.
9. Marin J, Kese D, Potocnik M, Butina R. Laboratory diagnosis of herpesviruses. *Acta Dermatovenerol APA* 2000;9:1-7.
10. Marin J. The role of herpes simplex virus and human papillomaviruses in triggering malignancy. *Acta Dermatovenerol APA* 1995;3:95-98.
11. Llabaca Pavéz G. Síndrome de TORCH. Edición del Servicio de Neonatología del Hospital Clínico; Capítulo 21, Universidad de Chile, 2001;pp:149-67.
12. Dobec M, Bossart W, Kaeppli F, Mueller-Schoop J. Serology and serum DNA detection in shingles. *Swiss Med Wkly* 2008;138:47-51.
13. Quinlivan M, Breuer J. Molecular studies of varicella zoster virus. *Rev Med Virol* 2006;16:225-50.
14. Dickerson FB, Boronow JJ, Stalling C, Origeni AE, Ruslanova I, et al. Association of serum antibodies to herpes simplex virus 1 with cognitive deficits in individuals with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:466-72.
15. Markine-Goriaynoff D, Nguyen TD, Bigaignon G, VanStrick J, Coutelier JP. Distinct requirements for IL-6 in polyclonal and specific Ig production induced by microorganisms. *Inter Immunol* 2001;13:1185-92.
16. Grau GE, Frei K, Pigué PF, et al. Interleukin-6 production in experimental cerebral malaria: modulation by anticytokine antibodies and possible role in hypergammaglobulinemia. *J Exp Med* 1990;172:1505-08.
17. Lin CH, Hsieh CC, Chen SJ, Wu TC. The diagnostic value of serum interleukin 6 and 8 in children with acute gastroenteritis. *J Pediatric Gastroenterol Nut* 2006;43:25-29.
18. Zhang Y, Li J, Zhang Y, Wu L, Yu X. Analysis of serum cytokines in patients with severe acute respiratory syndrome. *Infect Immunol* 2004;4410-15.
19. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *New England J Med* 1999;341:448-54.
20. Couderc R, Mary R, Veinber F. Marcadores de inflamación en pediatría. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2004;38:513-17.
21. Paludan SR. Requirements for the induction of interleukin-6 by herpes simplex virus-infected leukocytes. *J Virol* 2001;75:8008-15.
22. Stumpf TH, Case R, Shimeld C, Easty DL, Hill TJ. Primary herpes simplex virus type 1 infection of the eye triggers similar immune responses in the cornea and the skin of the eyelids. *J Gen Virol* 2002;83:1579-90.

23. Persaud D, Zhou Y, Siliciano JM, Siliciano F. Latency in human immunodeficiency virus type 1 infection: no easy answer. *J Virol* 2003;77:1659-65.
24. Hilleman MR. Strategies and mechanisms for host and pathogen survival in acute and persistent viral infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101(supl 2):14560-66.
25. Wucherpfennig KW. Mechanisms for the induction of autoimmunity by infectious agents. *J Clin Invest* 2001;108:1097-104.
26. Cook WJ, Kramer MF, Walker RM, Burwell TJ. Persistent expression of chemokine and chemokine receptor RNAs at primary and latent sites of herpes simplex virus 1 infection. *Virology* 2004;15:1-12
27. Koelle DM, Corey L. Recent progress in herpes simplex virus immunobiology and vaccine research. *Clin Microbiol Rev* 2003;16:96-113.
28. Verjans GMGM, Hintzen RQ, vanDum JM, Poot A. Selective retention of herpes simplex virus-specific T cells in latently infected human trigeminal ganglia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:3496-501.
29. Mogensen TH, Paludan SR. Molecular pathways in virus-induced cytokine production. *Microbiol Mol Biol Rev* 2001;65:131-50.
30. Novak N, Peng WM. Dancing with the enemy: the interplay of herpes simplex virus with dendritic cells. *Clin Exp Immunol* 2005;142:405-10.

## AVISO IMPORTANTE

Compañeros miembros del Colegio de Medicina Interna de México, por medio de la presente hago de su conocimiento la nueva clasificación para agrupar a los miembros del Colegio, esta clasificación fue presentada a votación y aceptada en la última sesión extraordinaria que se llevó a cabo el día 23 de junio del 2006.

### Nueva clasificación:

| <b>Colegiado</b> | <b>Internista afiliado</b> | <b>Médico asociado</b> | <b>Profesional no médico asociado</b> | <b>Socio honorario</b> |
|------------------|----------------------------|------------------------|---------------------------------------|------------------------|
|------------------|----------------------------|------------------------|---------------------------------------|------------------------|

Serán **Colegiados** quienes sean aceptados por la Secretaría de Admisión y Filiales, habiendo presentado solicitud de ingreso acompañada de copia de la cédula profesional para ejercer la medicina interna y copia de la certificación del Consejo de Medicina Interna de México.

Serán **Internistas afiliados** quienes hubieran sido miembros de AMIM o sean aceptados por la Secretaría de Admisión y Filiales, habiendo presentado solicitud de ingreso y diploma de especialidad, título de especialidad o carta de terminación del curso emitida por una institución avalada.

Serán **Médicos asociados** quienes sean aceptados por la Secretaría de Admisión y Filiales, habiendo presentado solicitud de ingreso y cédula profesional de médico general o de otra especialidad.

Será **Asociado** cualquier ciudadano que sea aceptado por la Secretaría de Admisión y Filiales, habiendo presentado solicitud de ingreso y una carta de intención que justifique su incorporación.

Será **Socio honorario** cualquier ciudadano propuesto por el Consejo Directivo o cualquier colegiado, avalando la solicitud con una carta justificante y cuya designación sea resuelta por el Consejo Directivo en sesión ordinaria. Se limita esta distinción a los individuos de alta calidad moral cuyo desempeño genere conocimientos científicos, o prácticas humanísticas acordes con la misión del Colegio de Medicina Interna de México AC. Solo podrán otorgarse dos distinciones por año.

En los anteriores rubros se incluirán a todos los miembros del Colegio de la siguiente manera:

Los internistas que por sus credenciales puedan ser colegiados y que serán los únicos con derecho a voto dentro del colegio y que gozarán de todos los beneficios dentro de éste. (Colegiado)

Los médicos internistas que por falta de algún requisito o por decisión propia no quieran o puedan colegiarse. (Internista afiliado).

Médicos de otras especialidades, médicos generales o residentes de medicina interna, estos últimos en espera de ascender a alguna de las dos opciones anteriores. (Médicos asociados).

Enfermeras, paramédicos o cualquier miembro del equipo de salud etc. Que deseen pertenecer al colegio (Profesional no médico asociado)

Cualquier ciudadano ajeno a la medicina que por sus méritos científicos, morales o sociales el Colegio invite a pertenecer. (Socio honorario).

Por favor no duden en comunicarse con un servidor para cualquier aclaración o duda y con gusto los atenderemos.

Dr. Cipriano Colima Marín  
Secretario de Admisión y Filiales  
Colegio de Medicina Interna de México