



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

Infecciones víricas. Clasificación. Infecciones por virus herpes

A. Amor^a y M. Sánchez-Conde^b

^aServicio de Microbiología. Hospital Carlos III. Madrid. ^bFundación para la Investigación Biomédica. Hospital Gregorio Marañón. Madrid.

Clasificación

Los virus son microorganismos de pequeño tamaño (generalmente de 20-400 nm de diámetro) formados por una molécula de ácido nucleico, ADN o ARN, que puede ser de cadena sencilla (ss) o doble (ds) y una cápside proteica de simetría icosaédrica o helicoidal. El conjunto de ácido nucleico y cápside se denomina nucleocápside. Algunos virus presentan, además, una envuelta lipídica externa a la cápside que permite distinguir entre virus con cubierta y virus “desnudos”. La longitud de los genomas víricos es muy variable y oscila entre los 3,2 Kb de los hepadnavirus como el de la hepatitis B a los 1,2 Mb de los mimivirus. Los virus difieren de los organismos celulares en que no son capaces de replicarse por sí mismos, sino que necesitan infectar a una célula huésped para reproducirse. Esto hace que se comporten como parásitos obligados y suscita la controversia, todavía no resuelta, de considerarlos o no como seres vivos.

El sistema de clasificación de virus ha sido establecido por el *International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV) que utiliza 5 niveles jerárquicos: orden, familia, subfamilia, género y especie. El tipo de material genético y las características estructurales son las que se usan fundamentalmente para su clasificación en familias. Dentro de éstas, propiedades físico-químicas y serológicas comunes definen los géneros. El ICTV reconoce 71 familias de virus, 21 de las cuales infectan al hombre. En la tabla 1 figuran las familias de virus con interés clínico en patología humana con sus características genéticas y morfológicas.

Infecciones por virus herpes

Características generales

Los virus herpes pertenecen a la familia *Herpesviridae* en la que se incluyen alrededor de 100 especies, de las que 8 pro-

PUNTOS CLAVE

Infecciones por virus herpes. La familia *Herpesviridae* está formada por virus ADN con cápside de estructura icosaédrica y una envuelta lipídica. Son virus de alta prevalencia en la población general. Tras la infección primaria, los virus quedan en estado de latencia y pueden reactivarse por mecanismos no bien conocidos. La primoinfección es generalmente subclínica o leve, pero en sujetos inmunodeprimidos pueden causar patología recidivante y de evolución grave. El diagnóstico se realiza mediante métodos indirectos (serología) y directos (detección de partículas virales, PCR y cultivo).

Virus herpes simple. Los virus herpes simple (VSH) tipos 1 y 2 producen habitualmente infecciones mucocutáneas. La localización típica del VSH-1 es orofacial y la del VSH-2 genital. Ambos pueden producir afectación sistémica, fundamentalmente localizada en el sistema nervioso central (SNC).

Virus varicela-zóster. La primoinfección produce la varicela, enfermedad exantemática típica de la infancia. La reactivación, habitualmente en personas mayores, se manifiesta como herpes zoster, reproduciendo las lesiones de la varicela localizadas en un dermatoma.

Virus de Epstein-Barr y citomegalovirus. Se asocian a síndromes mononucleósicos. Producen cuadros graves en inmunodepresión asociada a sida, trasplante y neoplasias hematológicas.

Virus herpes humanos (VHH) 6 y 7. El VHH-6, y en mucha menor medida el VHH-7, son los principales agentes etiológicos del exantema súbito.

Virus herpes humano 8. Es el agente causal del sarcoma de Kaposi.

ducen patología en los seres humanos. Dichos virus son complejos en su organización estructural, formada por ADN lineal de doble cadena, cápside icosaédrica, matriz proteica y envoltura glucoproteica. Podemos diferenciar tres subfamilias de *Herpesviridae* según la organización de su genoma y sus propiedades biológicas (tabla 1).

Las infecciones por estos virus producen en el huésped una respuesta inmune tanto humoral como celular. Esta última es la más importante para el control de la infección, por

TABLA 1

Clasificación taxonómica de las principales familias víricas de importancia clínica

Familia	Virión			Genoma		Subfamilia	Género	Especie
	Envuelta	Simetría	Tamaño (nm)	Ácido nucleico	Tamaño (kb)			
<i>Adenoviridae</i>	No	I	80-110	ds ADN	36-38		<i>Mastadenovirus</i>	Adenovirus humanos 1-49
<i>Herpesviridae</i>	Sí	I	150-200	ds ADN	124-235	<i>Alphaherpes-virinae</i>	<i>Simplexvirus</i>	Herpes simplex 1,2
						<i>Betaherpes-virinae</i>	<i>Varicellovirus</i>	Virus varicela-zoster
							<i>Cytomegalovirus</i>	Citomegalovirus humano
							<i>Roseolovirus</i>	Herpesvirus humano 6,7
						<i>Gammapherpes-virinae</i>	<i>Lymphocryptovirus</i>	Virus Epstein Barr
							<i>Rhadinovirus</i>	Herpes virus humano 8
<i>Papovaviridae</i>	No	I	45-55	ds ADN	5-8		<i>Papillomavirus</i>	Papilomavirus humano 1-60
<i>Poxviridae</i>	Sí	I	140-300	ds ADN	130-375	<i>Chordopoxvirinae</i>	<i>Molluscipoxvirus</i>	Virus molluscum contagioso
							<i>Orthopoxvirus</i>	Virus viruela
								Virus de la vacuna
<i>Hepadnaviridae</i>	Sí	I	40-48	ss/ds ADN	3,2		<i>Orthohepadna virus</i>	Virus hepatitis B
<i>Parvoviridae</i>	No	I	18-26	ss ADN	5	<i>Chordoparvo-virinae</i>	<i>Erythrovirus</i>	Parvovirus humano B-19
							<i>Parvovirus</i>	Parvovirus humano RA-1
<i>Reoviridae</i>	No	I	60-80	ds ARN*	16-27		<i>Rotavirus</i>	Rotavirus A,B
<i>Coronaviridae</i>	Sí	H	80-220	+ ss ARN	20-30		<i>Coronavirus</i>	Virus del SARS
<i>Astroviridae</i>	No	I	28-30	+ ss ARN	7,2-7,9		<i>Astrovirus</i>	Astrovirus humano 1-5
<i>Caliciviridae</i>	No	I	30-38	+ ss ARN	7,4-7,7		<i>Calicivirus</i>	Virus hepatitis E
<i>Flaviviridae</i>	Sí	I	45-60	+ ss ARN	9,5-12,5		<i>Flavivirus</i>	Virus fiebre amarilla
								Virus dengue 1-4
							<i>Hepacivirus</i>	Virus hepatitis C
<i>Picornaviridae</i>	No	I	28-30	+ ss ARN	7,2-8,4		<i>Aphthovirus</i>	Virus fiebre aftosa
							<i>Cardiovirus</i>	Virus encefalomiocarditis
							<i>Enterovirus</i>	Virus polio 1,2,3
							<i>Hepatovirus</i>	Virus hepatitis A
							<i>Rhinovirus</i>	Rinovirus
<i>Retroviridae</i>	Sí	I	80-100	+ ss ARN	7-11		<i>Deltaretrovirus</i>	Virus de la leucemia de células T 1, 2, 3
							<i>Lentivirus</i>	Virus de inmunodeficiencia humana (VIH)
<i>Togaviridae</i>	Sí	I	70	+ ss ARN	9,7-11,8		<i>Rubivirus</i>	Virus rubeola
<i>Arenaviridae</i>	Sí	H	50-300	-/+ ss ARN*	10-14		<i>Arenavirus</i>	Virus Lassa
								Virus coriomeningitis linfocitaria
<i>Bunyaviridae</i>	Sí	H	80-120	-/+ ss ARN*	11-21		<i>Hantavirus</i>	Virus Hantaan
							<i>Nairovirus</i>	Virus fiebre hemorrágica del Congo
							<i>Phlebovirus</i>	Virus fiebre del valle del Rift
<i>Filoviridae</i>	Sí	H	80	-ss ARN	19		<i>Filovirus</i>	Virus Ébola
								Virus Marburg
<i>Paramixo-viridae</i>	Sí	H o I	150-300	-ss ARN	16-20	<i>Paramixovirinae</i>	<i>Morbilivirus</i>	Virus sarampión
							<i>Respirovirus</i>	Virus parainfluenza 1,3
							<i>Rubulavirus</i>	Virus parotiditis
								Virus parainfluenza 2,4
						<i>Pneumovirinae</i>	<i>Pneumovirus</i>	Virus respiratorio sincitial
							<i>Metapneumovirus</i>	Metaneumovirus
<i>Rhabdoviridae</i>	Sí	H	70-85	-ss ARN	13-16		<i>Lyssavirus</i>	Virus rabia
							<i>Vesiculovirus</i>	Virus estomatitis vesicular
<i>Orthomyxo-viridae</i>	Sí	H	80-120	-ss ARN*	10-13,6		<i>Influenzavirus A</i>	Virus Influenza A
							<i>Influenzavirus B</i>	Virus Influenza B
							<i>Influenzavirus C</i>	Virus Influenza C
Virus defectivo	No	I	36-43	-ss ARN	1,7		<i>Deltavirus</i>	Virus hepatitis delta

*Genoma fragmentado. H: helicoidal; I: icosaédrica; ds: doble cadena; ss: cadena sencilla.

este motivo, en pacientes con trastornos de la inmunidad celular podemos encontrar formas clínicas más extensas y graves.

La transmisión de los virus herpes tiene lugar habitualmente a través de secreciones. Tras su introducción en el organismo, la envoltura vírica se fusiona con la membrana de

la célula hospedadora a la que se une por un receptor de superficie. El material genético del virus se inyecta al interior de la célula y pasa al núcleo, integrándose en el genoma de la célula huésped donde puede comenzar a replicarse con la generación de nuevas partículas víricas. Los viriones formados

son liberados al exterior mediante exocitosis y adquieren la envoltura al atravesar la membrana nuclear a diferencia de otros virus en los que la envoltura proviene de la membrana citoplasmática. Los virus herpes permanecen de forma característica en estado de latencia tras la primoinfección, pudiendo reactivarse posteriormente por mecanismos no bien conocidos.

Clínicamente la primoinfección de los virus herpes suele ser asintomática en la mayoría de los sujetos inmunocompetentes; sin embargo, puede ocasionar infecciones graves en inmunodeprimidos. Así, la transmisión y reactivación de los virus herpes constituye un problema clínico de primer orden en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o inmunodeprimidos debido a tratamientos quimioterápicos, corticoideos o tras trasplantes de órganos.

El diagnóstico etiológico de estas infecciones se basa en métodos indirectos de detección de anticuerpos (serología) o métodos directos (detección de antígenos, ADN del virus o cultivo vírico). Durante la infección aguda se produce una elevación de IgM que decae en 4 meses, seguida en pocas semanas de elevación de IgG que persiste indefinidamente. También es indicativo de primoinfección un aumento en 4 veces del título de IgG en 1 mes. En las reactivaciones hay un aumento del título de IgG pero no de IgM. No obstante, la alta prevalencia de los virus herpes hace que la serología tenga poca utilidad en el diagnóstico de la infección activa. Las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) son especialmente útiles en muestras con poca carga viral, como el líquido cefalorraquídeo (LCR). Finalmente, los virus herpes se pueden aislar en cultivos celulares donde se observa su efecto citopático característico.

Virus herpes simple

Epidemiología

Los virus herpes simple (VHS) tipo 1 y 2 son agentes de distribución mundial. La infección por VHS-1 se produce en edades tempranas de la vida y se estima que casi el 100% de la población entre 20 y 40 años son seropositivos. Por el contrario, la seroprevalencia frente a VHS-2 es mucho menos frecuente; de forma característica permanece baja hasta la adolescencia y aumenta con el inicio de la actividad sexual.

El contagio en ambos casos se produce por la exposición directa a través de excoriaciones superficiales con infecciones activas. El virus se multiplica en células de la dermis y epidermis en las que producen un efecto citopático. Desde aquí migra por las terminaciones nerviosas sensitivas neuronales hasta los ganglios nerviosos, donde permanece en estado latente, reactivándose ocasionalmente.

Clínica

Tras el contagio, hay un período de incubación de 10 a 14 días (rango: 6-28 días). En general, la primoinfección pasa desapercibida; en la infección sintomática, el cuadro se inicia con manifestaciones sistémicas como fiebre y malestar general, seguidas de la aparición de lesiones epiteliales características. Estas consisten en vesículas sobre una base eritematosa con gran componente inflamatorio, que evolucionan a

lesiones exudativas y posteriormente se hacen ulcerocrostosas. La forma de presentación y la evolución clínica dependen de diversos factores como la edad y el estado inmunitario del huésped o la localización de la infección¹.

La faringoamigdalitis y la gingivostomatitis son las formas clínicas más frecuentes de primoinfección por VHS-1. Se presentan generalmente en niños y adultos jóvenes. La faringitis cursa con lesiones en la parte posterior de la faringe y/o amígdalas, a veces indistinguible de las faringitis bacterianas. La gingivostomatitis se caracteriza por lesiones ulceradas poco profundas, muy dolorosas y exudativas en paladar, encías, lengua y borde de los labios. Ambas se acompañan de fiebre, afectación del estado general, dificultad para la deglución y adenopatía cervical. El herpes labial es poco frecuente como manifestación de primoinfección.

La primoinfección por VHS-2 afecta habitualmente a la zona genital, aunque actualmente existe un aumento en la incidencia de VHS-1 en esta localización². La infección primaria se acompaña de fiebre, afectación del estado general y síntomas locales llamativos: exudación vaginal o uretral con dolor, quemazón y adenopatías inguinales bilaterales y extensas. Afectan al cuello del útero hasta en un 80% de los casos y se han descrito cuadros de endometritis y salpingitis en mujeres. En varones pueden producir cuadros de prostatitis.

Tras la primoinfección, el virus queda en estado latente en los ganglios sensitivos, pudiendo producir reactivaciones en el dermatoma correspondiente al nervio³. Estas reactivaciones están a menudo precedidas de síntomas locales como dolor, quemazón o prurito, pero no suelen acompañarse de afectación general. Pueden existir factores precipitantes, como fiebre, exposición a la luz solar, menstruación o estrés. La frecuencia de las reactivaciones varía con la localización anatómica, el subtipo vírico y el estado inmunológico del paciente, de tal forma que los sujetos inmunocomprometidos pueden tener mayor número de reactivaciones, cuadros más graves y extensos, y un riesgo elevado de diseminación. El herpes labial es la forma más frecuente de reactivación de VHS-1, mientras que el herpes genital es la forma más frecuente de reactivación del virus VHS-2⁴; la tasa de recidivas del herpes genital durante el primer año tras la primoinfección por VHS-2 es muy alta (90%) y en muchos casos asintomática.

Otras formas de infección por VHS-1 y VHS-2 son:

1. Queratitis herpética. Cuadro grave de dolor ocular y visión borrosa acompañado de inyección conjuntival. En la exploración se observan lesiones dendríticas en la córnea. Son frecuentes las recidivas y las lesiones del estroma corneal por mecanismo inmune. En infecciones diseminadas pueden aparecer cuadros de coriorretinitis.

2. Cuadros neurológicos. a) Encefalitis herpética. Presenta dos picos de incidencia: entre los 5 y 30 años, y a partir de los 50. En el 95% de los casos es producida por el VHS-1; el cuadro se caracteriza por fiebre y focalidad neurológica característicamente de localización temporal (alucinaciones visuales, auditivas, olfativas, trastornos de memoria, conductas extrañas). Las secuelas son frecuentes y aumentan con la edad. b) El VHS puede causar meningitis de evolución leve en el seno de una infección genital asintomática. Es el

TABLA 2

Infecciones sintomáticas más frecuentes por virus del herpes simple

Superficiales	Sistema nervioso	Viscerales
Gingivostomatitis	Meningitis	Esofagitis
Faringoamigdalitis	Encefalitis	Neumonitis
Panadizo herpético	Mielitis transversa	Hepatitis
Queratitis		
Infecciones genitales		

agente más frecuentemente aislado en la meningitis aséptica recurrente (meningitis de Mollaret). Se ha relacionado con otros cuadros neurológicos: parálisis facial periférica, afectación del trigémino, del VIII par craneal, trastornos funcionales del sistema nervioso autónomo o mielitis transversa⁵.

3. Infección visceral: neumonitis, esofagitis y hepatitis son los cuadros más frecuentes, por lo general asociados a inmunodepresión. Pueden aparecer aislados o en el seno de una infección vírica diseminada con afectación multiorgánica.

4. Infecciones perianales y proctitis que cursan con dolor, tenesmo y secreción abundante. En los cuadros de proctitis es preciso realizar una rectoscopia que permite localizar una úlcera a unos 10 cm del margen anal.

5. Otras infecciones menos frecuentes: glomerulonefritis, artritis, pancreatitis, afectación gastrointestinal, suprarrenales y médula ósea.

6. Infección neonatal. Aparece en los 6 primeros meses de vida. Es adquirida en el paso por el canal del parto o por contacto con enfermos con infección bucolabial. El 70% de los casos se debe a VHS-2. Cursa con lesiones cutáneas características que pueden ser diseminadas. La mortalidad sin tratamiento es alta.

En la tabla 2 se resumen las principales manifestaciones clínicas de la infección asociada a VSH-1 y VSH-2.

Diagnóstico

El diagnóstico de infección por VHS es clínico en las formas mucocutáneas típicas. El diagnóstico etiológico se basa en la serología, detección de antígenos, ADN del virus o cultivo vírico⁶. El método diagnóstico más rentable varía con la presentación clínica, aunque siempre se debe tomar muestra para cultivo. Cuando existen lesiones vesiculares típicas, la técnica de elección es la detección de antígenos con anticuerpos monoclonales en tomas directas de la lesión. El cultivo se recomienda si no existen vesículas y es posible obtener un exudado de la lesión (faringitis, neumonías, cervicitis, uretritis). Las técnicas de PCR son de elección en encefalitis, meningitis, esofagitis, proctitis y queratitis.

Tratamiento

En el herpes mucocutáneo está indicado el tratamiento oral con aciclovir, famciclovir o valaciclovir durante 7 días. En la queratoconjuntivitis herpética se administra aciclovir o penciclovir⁷ en pomada al 3%, combinado con aciclovir o valaciclovir oral hasta 3 días después de la desaparición de las lesiones. El herpes recurrente puede tratarse con aciclovir, valaciclovir o famciclovir vía oral durante 5 días. Se

puede considerar la administración de tratamiento supresivo durante un tiempo prolongado de varias semanas o meses en el caso de recurrencias frecuentes. En infecciones graves y/o diseminadas es de elección el aciclovir intravenoso.

Virus varicela-zoster**Epidemiología**

El virus varicela-zoster (VVZ) se adquiere tras el contacto con lesiones cutáneas o por vía respiratoria a partir de secreciones nasofaríngeas. Es un virus de distribución mundial, más frecuente al final del invierno e inicio de la primavera y altamente contagioso. La primoinfección produce la varicela, que afecta principalmente a niños entre 5 y 10 años. Tras la infección, el virus queda latente en los ganglios de las raíces dorsales de los nervios. Las reactivaciones posteriores van a originar los cuadros de herpes zoster.

Varicela

Se manifiesta como una erupción vesículo-exantemática que aparece en oleadas o brotes, por lo que se observan lesiones en distinto estadio evolutivo a la vez: máculo-pápulas, vesículas y costras. Es muy pruriginosa. Se inicia en el tronco y abdomen y se extiende a cabeza y extremidades, existiendo además afectación de las mucosas. Los síntomas generales son poco llamativos, aunque a veces cursa con fiebre alta. La evolución suele ser benigna, siendo la complicación más frecuente la impetiginización de las lesiones por sobreinfección con *Streptococcus pyogenes* y *Staphylococcus aureus*. En pacientes inmunodeprimidos el cuadro es más grave y prolongado. En niños puede aparecer afectación del sistema nervioso central (SNC) con un cuadro de ataxia cerebelosa e irritación meníngea unas 3 semanas después del exantema. En adultos, hasta un 20% de los casos de varicela se complican con un cuadro grave de neumonitis intersticial de afectación difusa bilateral.

La infección congénita se produce durante el primer trimestre del embarazo. El riesgo de infección del feto es del 1-7%. Sólo un pequeño porcentaje de los fetos infectados desarrolla varicela congénita, que típicamente cursa con hipoplasia de miembros, cicatrices cutáneas y microcefalia. La infección perinatal se produce en los 5 días previos al parto o en los dos posteriores. Produce un cuadro clínico generalizado grave que se acompaña de una alta mortalidad (30%).

Herpes zoster

Cursa con una erupción vesiculosa en el territorio cutáneo, habitualmente correspondiente a un dermatoma. Esta erupción es consecuencia de la reactivación del VVZ en los ganglios nerviosos de las raíces dorsales y de su migración a través de las mismas. El cuadro puede estar precedido de dolor intenso, que hasta en el 50% de los casos se convierte en residual (neuralgia postherpética) de difícil manejo. Las raíces más afectadas son de T3 a L3 y la rama oftálmica del trigémino. La erupción del herpes zoster es contagiosa, pudiendo producir varicela en individuos susceptibles.

La afectación del ganglio del facial provoca un cuadro tífico: el síndrome de Ramsay Hunt, que se caracteriza por presentar una erupción localizada en el conducto auditivo externo y en los dos tercios anteriores de la lengua, acompañada de parálisis facial contralateral. En pacientes inmunodeprimidos y trasplantados puede existir una extensa diseminación cutánea y visceral.

Diagnóstico

El diagnóstico de la varicela y del herpes zoster es habitualmente clínico. El diagnóstico etiológico puede realizarse por serología (demostrando seroconversión), inmunofluorescencia o cultivo. La detección de anticuerpos se emplea también en estudios seroepidemiológicos en mujeres en edad fértil, niños, inmunodeprimidos, receptores de trasplantes de órganos, personal de riesgo y para comprobar la eficacia de la vacuna. Las técnicas de PCR están indicadas en encefalitis, formas anómalas, embarazadas e infección neonatal.

Tratamiento y profilaxis

El tratamiento de la varicela habitualmente es sintomático. Está basado en el uso de antihistamínicos, antitérmicos y fomentos locales con sulfato de cobre o sulfato de zinc al 1 por 1.000. Se debe evitar el uso de ácido acetilsalicílico en niños, por el riesgo de desarrollar un síndrome de Reye. El herpes zoster se trata con aciclovir, valaciclovir o famciclovir antes de 72 horas de la aparición de las lesiones por vía oral, dejando la vía intravenosa para las formas graves.

En el herpes zoster, es muy importante prevenir la aparición de neuralgia postherpética. Se ha demostrado que la mejor forma de prevenirla es iniciar el tratamiento antivírico con valaciclovir o famciclovir lo más precozmente posible, ya que una vez instaurada resulta complicada de tratar debido a la escasa respuesta a los analgésicos y a la persistencia del dolor que en ocasiones es muy limitante. Si hay que iniciar tratamiento, la recomendación es emplear amitriptilina o nortriptilina en dosis de 50 mg al día.

Los *Centers for Disease Control* (CDC) recomiendan administrar una dosis de vacuna en niños junto con la triple vírica. En mayores de 13 años que no se han inmunizado se deben administrar dos dosis con un intervalo de 1-2 meses. Los convivientes con inmunodeprimidos pueden ser vacunados⁸. En pacientes de riesgo expuestos (embarazadas, inmunodeprimidos) se debe administrar gammaglobulina específica hasta 72 horas después de la exposición. Los pacientes hospitalizados deben ser aislados hasta que desaparecen las vesículas.

Virus Epstein-Barr

Epidemiología y patogenia

El virus de Epstein-Barr (VEB) presenta una distribución mundial con una seroprevalencia del 95% en la población adulta. La transmisión habitual tiene lugar a través de la saliva. Este virus tiene un tropismo celular restringido a los linfocitos B y a las células epiteliales de la nasofaringe en los seres humanos. La infección induce una respuesta de linfocitos B que secretan anticuerpos de tipo IgM frente a antígenos víricos, y frente a un grupo heterogéneo de antígenos inespe-

cíficos presentes en hematíes de mamíferos llamados anticuerpos heterófilos. Tras la primoinfección, el VEB queda latente en linfocitos B, donde puede quedar integrado en el genoma de la célula huésped o adquirir configuración de ADN circular extragenómico (episoma), pudiendo coexistir ambas. Los linfocitos B infectados pueden transformarse en líneas celulares inmortales, por lo que el VEB es un virus relacionado con diversos procesos neoplásicos⁹.

Clínica

El VEB produce generalmente infecciones asintomáticas. Está asociado a los siguientes cuadros clínicos:

Mononucleosis infecciosa. En el 50-75% de los casos de primoinfección en adultos jóvenes cursa con la aparición de un síndrome mononucleósico. Se caracteriza por presentar astenia y malestar general, al inicio, seguido de fiebre, congestión de amígdalas, exudado faríngeo y adenopatías cervicales prominentes a veces generalizadas. La mononucleosis infecciosa puede cursar con exantema generalizado macular, escarlatiniforme o petequeal, que empeora con la administración de ampicilina. La esplenomegalia, hepatomegalia o ictericia son manifestaciones menos habituales. El cuadro tiene una duración habitual de 2-4 semanas. Analíticamente es característico el hallazgo de linfocitosis. Además se produce una elevación transitoria de anticuerpos heterófilos y seroconversión frente al VEB. Las complicaciones de este cuadro son muy poco frecuentes y pueden incluir: rotura esplénica, meningitis aséptica, encefalitis, síndrome de Guillain Barré, parálisis facial periférica, mielitis transversa, afectación intersticial pulmonar, pericarditis o miocarditis.

Leucoplasia vellosa oral. Son lesiones blanquecinas en placas ligeramente sobrelevadas localizadas en los bordes de la lengua. Habitualmente es asintomática. Se asocia a infección por el VIH.

Otras manifestaciones. El VEB se asocia a distintos trastornos proliferativos epiteliales y linfoides que afectan con mayor frecuencia a pacientes con inmunodeficiencia congénita o adquirida. En particular con linfoma de Burkitt endémico (africano) y esporádico, enfermedad de Hodgkin, granulomatosis linfomatoide, carcinoma nasofaríngeo anaplásico, adenocarcinoma indiferenciado gástrico, síndrome linfoproliferativo asociado al cromosoma X (síndrome de Duncan), linfoma de células T y timoma.

Diagnóstico

El diagnóstico de la mononucleosis infecciosa es serológico. Los anticuerpos heterófilos aparecen durante dos meses y son un buen marcador de infección aguda. En pacientes mayores de 10 años aparecen en más del 90% de los casos; en menores de 10 años sólo aparecen en el 50%. La reacción de Paul Bunnell los detecta por aglutinación de partículas de látex. Puede haber falsos positivos en enfermedades autoinmunes, infección primaria por el VIH e infección por citomegalovirus (CMV). La detección de anticuerpos específicos IgG e IgM se puede hacer por técnicas de inmunofluorescencia indirecta y enzimoimmunoanálisis. En un 10% de los

niños no se detectan anticuerpos o puede retrasarse su aparición. La detección de ADN del virus por técnicas de PCR es útil en estos casos. La mayor utilidad de esta prueba está en la detección de genoma vírico en LCR. La carga viral tiene valor pronóstico, ya que tiene una relación directa con la gravedad de la clínica, y es un buen marcador predictivo del riesgo de desarrollar linfomas.

La leucoplasia vellosa oral se diagnostica por técnicas de inmunohistoquímica en la biopsia. En neoplasias asociadas, la infección por el VEB se diagnostica por la presencia de títulos elevados de anticuerpos, y detección de ácidos nucleicos y proteínas víricas en tejidos tumorales.

Tratamiento

El tratamiento de la mononucleosis infecciosa es sintomático con la administración de analgésicos y reposo. En la enfermedad linfoproliferativa por VEB se usan tratamientos inmunomoduladores y quimioterápicos con diferentes agentes indicados según el cuadro concreto.

Citomegalovirus

Epidemiología

El CMV es un virus de distribución mundial. Se transmite por contacto estrecho persona a persona, transfusión de sangre, trasplante de órganos y de madre a hijo. La infección congénita aparece cuando la madre sufre una primoinfección en el primer trimestre del embarazo. La transmisión perinatal se produce en el canal del parto o por la leche materna. Tras la primoinfección, el CMV queda latente en linfocitos, células mononucleares y células epiteliales.

Clínica

Puede afectar a personas de todas las edades, con un amplio espectro clínico, desde infección asintomática en el inmunocompetente, a grave en el paciente inmunodeprimido¹⁰. La infección primaria es asintomática en la mayoría de los adultos y niños inmunocompetentes. La presentación clínica más frecuente es un síndrome mononucleósico que cursa con fiebre alta, linfadenopatías generalizadas, más llamativas en la región cervical posterior, y linfocitosis reactiva. No aparecen anticuerpos heterófilos. Con frecuencia se produce una elevación asintomática de las transaminasas. En más del 50% de los casos aparece anemia hemolítica por crioglobulinas y menos frecuentemente trombocitopenia. Raramente aparecen hepatitis granulomatosa, neumonía intersticial, meningoencefalitis, síndrome de Guillain Barré, pericarditis y miocarditis.

La infección congénita se asocia a prematuridad y secuelas importantes: microcefalia con calcificaciones intracerebrales, hepatomegalia, corioretinitis, ictericia y petequias. Se acompaña de una tasa de mortalidad del 30%. La infección perinatal suele ser asintomática, pero en prematuros puede producir una neumonitis intersticial de curso prolongado.

En los pacientes con infección por el VIH que han desarrollado sida, el CMV es el virus que con mayor frecuencia causa infecciones oportunistas como retinitis, esofagitis o infección diseminada. En pacientes trasplantados, la aparición de enfermedad por CMV se produce en los 4 meses si-

guientes, habitualmente por reactivación de una infección latente; no obstante, también puede aparecer una infección primaria en receptores seronegativos que reciben un órgano de un paciente seropositivo para CMV.

Diagnóstico

La serología es útil para la realización de estudios epidemiológicos y es imprescindible en la selección de donantes y receptores de órganos. La detección de antígenos en leucocitos de sangre periférica permite el diagnóstico en unas horas, y muestra una buena correlación con la carga vírica. Está indicada en el diagnóstico y seguimiento de pacientes de riesgo¹¹.

El diagnóstico por PCR se realiza en sangre periférica, siendo la determinación de carga viral un marcador más precoz que la antigenemia¹². Se emplea para el diagnóstico de la infección del SNC, utilizando una muestra del LCR, y para la infección congénita preparto en sangre del cordón umbilical o líquido amniótico.

Tratamiento y profilaxis

La infección aguda por CMV se trata con ganciclovir en dosis de 5 mg/kg cada 12 horas en infusión intravenosa lenta durante 2-4 semanas, monitorizando la función renal y los electrolitos. Como alternativa puede usarse el ganciclovir por vía oral en dosis de 900 mg cada 12 horas, durante 21 días. Para el tratamiento de mantenimiento se administran las mismas dosis una sola vez al día 5 ó 7 días por semana. Las medidas para prevenir la infección incluyen el cribaje en los donantes de sangre y órganos. La administración de inmunoglobulina anti-CMV reduce la frecuencia de enfermedad en el trasplante renal. El ganciclovir es útil en la profilaxis en los trasplantes de médula ósea y de órganos de alto riesgo (seropositivos para CMV) si se administra con inmunoglobulinas.

Virus herpes humanos 6 y 7

El virus herpes humano 6 (VHH-6) presenta una alta prevalencia en la población general (60-90%). Se considera el agente etiológico del exantema súbito (roseola infantil o sexta enfermedad). Dicha patología cursa con un cuadro de fiebre alta de 2 a 5 días, que se resuelve espontáneamente coincidiendo con la aparición de un exantema maculopapular en el cuello, que se extiende a tronco y espalda. No afecta a la cara ni a la parte distal de las extremidades. Se conocen 2 variantes: VHH-6 A y VHH-6 B. La transmisión del virus se produce por saliva y secreciones, y presenta tropismo por los linfocitos T CD4+ maduros.

El virus herpes 7 (VHH-7) presenta una alta distribución en la población general, y al igual que el VHH-6 infecta a los linfocitos T CD4+. Se considera que es responsable de un 10% de los casos de exantema súbito. Se ha sugerido su asociación con la pitiriasis rosada¹³.

Tras la primoinfección ambos virus quedan en estado latente, pudiéndose reactivar, generalmente en situaciones de inmunosupresión. En estas ocasiones, los cuadros graves suelen ser debidos a efectos indirectos como asociación con CMV, inmunosupresión, aparición o aumento de infecciones oportunistas y rechazo del injerto.

El diagnóstico puede ser serológico, por técnicas de inmunofluorescencia o de inmunohistoquímica y por PCR. El diag-



Fig. 1. Paciente con sarcoma de Kaposi.

nóstico por PCR es útil, fundamentalmente en infecciones del SNC y en la monitorización de pacientes trasplantados.

Virus herpes humano 8

El virus herpes 8 (VHH-8) se aisló por primera vez en 1994 a partir de una biopsia de piel de un paciente infectado por el VIH. Se ha asociado con el sarcoma de Kaposi y otras neoplasias como el linfoma de cavidades o la enfermedad de Castleman. La seroprevalencia de este virus en población general es muy variable en función del área geográfica. Así, en Estados Unidos o Europa del norte las cifras van desde un 2 a un 15%, mientras que en países del sur de Europa puede llegar hasta un 35%. La transmisión de este virus tiene lugar tras el contacto estrecho a través de la saliva y secreciones y por contacto sexual¹⁴. Una vez que el virus penetra en el organismo se produce una primoinfección habitualmente asintomática. El virus se integra en el ADN celular y permitirá la producción de proteínas semejantes a oncoproteínas humanas que impiden la apoptosis o controlan la angiogénesis. El HVV-8 queda en estado latente en las células del sistema retículo-endotelial.

El sarcoma de Kaposi es una neoplasia caracterizada por la proliferación de células del sistema retículo-endotelial, con gran componente inflamatorio y vascular, que se acompaña de la aparición de lesiones en placas o nódulos color rojo de bordes infiltrantes y tamaño variable (fig. 1). La afectación puede ser cutánea y/o visceral. Clínicamente se diferencian 4 formas: a) sarcoma tipo clásico de afectación cutánea y evolución benigna que se ha descrito en varones de origen judío en la cuenca mediterránea y este de Europa; b) sarcoma endémico, localizado en África^{15,16}, en adultos suele presentarse como una forma cutánea benigna, mientras que en niños afecta más a los ganglios y puede ser más agresivo; c) sarcoma epidémico, en pacientes infectados por el VIH, fundamentalmente en aquellos que se infectaron por este virus a través de relaciones homosexuales, la presentación clínica es habitualmente cutánea y/o visceral (pulmonar o di-

gestiva) y d) finalmente, una forma clínica nosocomial que aparece en pacientes inmunodeprimidos y/o trasplantados y tiene una localización cutánea o visceral.

El tratamiento del sarcoma de Kaposi se realiza de diferentes formas, según la presentación clínica: tratamientos locales con radioterapia, crioterapia, retinoides tópicos, láser. Para la terapia sistémica se emplea doxorubicina o daunorubicina liposomal. En el sarcoma de Kaposi epidémico el tratamiento principal es el de la infección por el VIH con terapia antirretroviral de gran eficacia. En ocasiones puede ser necesario el empleo de agentes quimioterápicos.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

✓ Metaanálisis

✓ Ensayo clínico controlado

✓ Epidemiología

1. Koelle DM, Wald A. Herpes simplex virus: the importance of asymptomatic shedding. *J Antimicrob Chemother.* 2000;45 Supl T3:1-8.
2. Lafferty WE, Downey L, Celum C, Wald A. Herpes simplex virus type 1 as a cause of genital herpes: impact on surveillance and prevention. *J Infect Dis.* 2000;181(4):1454-7.
3. ● Lafferty WE, Coombs RW, Benedetti J, Critchlow C, Corey L. Recurrences after oral and genital herpes simplex virus infection. Influence of site of infection and viral type. *N Engl J Med.* 1987; 316(23):1444-9.
4. Wald A, Zeh J, Selke S, Warren T, Ryncarz AJ, Ashley R, et al. Reactivation of genital herpes simplex virus type 2 infection in asymptomatic seropositive persons. *N Engl J Med.* 2000;342(12):844-50.
5. Mommeja-Marin H, Lafaurie M, Scieux C, Galicier L, Oksenhendler E, Molina JM. Herpes simplex virus type 2 as a cause of severe meningitis in immunocompromised adults. *Clin Infect Dis.* 2003;37(11):1527-33.
6. Ashley RL, Eagleton M, Pfeiffer N. Ability of a rapid serology test to detect seroconversion to herpes simplex virus type 2 glycoprotein G soon after infection. *J Clin Microbiol.* 1999;37(5):1632-3.
7. Earnshaw DL, Bacon TH, Darlison SJ, Edmonds K, Perkins RM, Vere Hodge RA. Mode of antiviral action of penciclovir in MRC-5 cells infected with herpes simplex virus type 1 (HSV-1), HSV-2, and varicella-zoster virus. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992;36(12):2747-57.
8. ●● Nguyen HQ, Jumaan AO, Seward JF. Decline in mortality due to varicella after implementation of varicella vaccination in the United States. *N Engl J Med.* 2005;352(5):450-8.
9. Gandhi MK, Tellam JT, Khanna R. Epstein-Barr virus-associated Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol.* 2004;125(3):267-81.
10. ●● Gandhi MK, Khanna R. Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments. *Lancet Infect Dis.* 2004; 4(12):725-38.
11. ● Blank BS, Meenhorst PL, Mulder JW, Weverling GJ, Putter H, Pauw W, et al. Value of different assays for detection of human cytomegalovirus (HCMV) in predicting the development of HCMV disease in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Microbiol.* 2000;38(2): 563-9.
12. Griscelli F, Barrois M, Chauvin S, Lastere S, Bellet D, Bourhis JH. Quantification of human cytomegalovirus DNA in bone marrow transplant recipients by real-time PCR. *J Clin Microbiol.* 2001;39(12):4362-9.
13. Boutolleau D, Fernandez C, Andre E, Imbert-Marcille BM, Milpied N, Agut H, et al. Human herpesvirus (HHV)-6 and HHV-7: two closely related viruses with different infection profiles in stem cell transplantation recipients. *J Infect Dis.* 2003;187(2):179-86.
14. Pauk J, Huang ML, Brodie SJ, Wald A, Koelle DM, Schacker T, et al. Mucosal shedding of human herpesvirus 8 in men. *N Engl J Med.* 2000; 343(19):1369-77.
15. Cook-Mozaffari P, Newton R, Beral V, Burkitt DP. The geographical distribution of Kaposi's sarcoma and of lymphomas in Africa before the AIDS epidemic. *Br J Cancer.* 1998;78(11):1521-8.
16. Dedicat M, Newton R, Alkharsah KR, Sheldon J, Szabados I, Ndlovu B, et al. Mother-to-child transmission of human herpesvirus-8 in South Africa. *J Infect Dis.* 2004;190(6):1068-75.