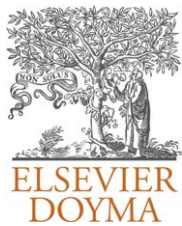




Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

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.



## PUESTA AL DÍA EN MEDICINA INTENSIVA: ENFERMO CRÍTICO CON INFECCIÓN GRAVE

# Infecciones virales graves en pacientes inmunocompetentes

A. Díaz<sup>a</sup>, R. Zaragoza<sup>b,\*</sup>, R. Granada<sup>c</sup> y M. Salavert<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

<sup>b</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, España

<sup>c</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

<sup>d</sup> Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

Recibido el 21 de diciembre de 2010; aceptado el 4 de enero de 2011

Disponible en Internet el 24 de febrero de 2011

### PALABRAS CLAVE

Infecciones virales;  
Inmunocompetente;  
SDRA;  
Unidad de Cuidados  
Intensivos

### KEYWORDS

Viral infections;  
Immunocompetent;  
ARDS;  
Intensive Care Unit

**Resumen** Los virus tienen un papel importante dentro de las infecciones graves en los pacientes adultos, que en algunas ocasiones llegan a necesitar hospitalización e ingreso en unidades de cuidados intensivos, especialmente en casos de síndrome de distrés respiratorio del adulto y encefalitis. Las infecciones por virus influenza y parainfluenza, virus sincitial respiratorio, herpes virus y adenovirus son las que más frecuentemente causan estos cuadros. Se ha realizado una revisión de la literatura pormenorizada y actualizada de epidemiología, patogénesis, manifestaciones clínicas y aproximación terapéutica de las infecciones virales en pacientes inmunocompetentes. Por otro lado, si bien la neumonía asociada a ventilación mecánica tiene como etiología más frecuente las infecciones bacterianas, recientemente el papel de los virus como patógenos en estas infecciones está en debate, por lo que se hace una breve revisión de su papel etiopatogénico en la neumonía asociada a ventilación mecánica.

© 2010 Elsevier España, S.L. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

### Acute viral infections in immunocompetent patients

**Abstract** Viruses play a significant role in serious infections in adults and sometimes lead to the need for hospitalization and admission to intensive care units, especially in cases of severe respiratory distress or encephalopathy. Influenza and parainfluenza viruses, syncytial respiratory virus, herpes viruses and adenoviruses are the most frequent causes of these severe infections. A review of the literature has been performed in order to update the epidemiology, pathogenesis and therapeutic approach of viral infections affecting immunocompetent patients.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [zaragoza.raf@gva.es](mailto:zaragoza.raf@gva.es) (R. Zaragoza).

Furthermore, ventilator-associated pneumonia (VAP) is the most frequent nosocomial infection in intensive care units and has a high morbidity and mortality rate. It is mainly a bacterial disease, although the potential role of viruses as pathogens or copathogens in VAP is under discussion. Therefore, a brief review of the potential pathogenic role of viruses in VAP has also been performed.

© 2010 Elsevier España, S.L. and SEMICYUC. All rights reserved.

## Infecciones virales comunitarias graves

### Introducción

Los procesos sépticos continúan siendo una de las principales causas de morbimortalidad en las UCIs en todo el mundo. En este contexto, las infecciones por virus, causantes de gran cantidad de cuadros infecciosos comunitarios en la población general, también presentan marcada relevancia en las infecciones en pacientes críticos, entre las que destacan las infecciones virales respiratorias graves<sup>1</sup>. Entre las causas de neumonía grave comunitaria que requiere ingreso hospitalario, los virus se presentan como causantes del 15-40% de los casos con etiología conocida<sup>2</sup>.

### Tipos de virus

Los virus que nos invaden por vía aérea pueden agruparse en:

1. Infecciones de vías respiratorias altas. Cuadros clínicos presentes en pacientes críticos inmunodeficientes y, en ocasiones, inmunocompetentes:
  - Virus que limitan su acción al epitelio de superficie: virus del resfriado común (*Rinovirus* humanos, *Coxsackie A* y *Echo*) y casos leves de influenza y parainfluenza. Clínica leve con evolución generalmente favorable.
  - Virus que invaden el epitelio y se propagan a otras áreas del organismo: virus del sarampión, paperas, rubeola, herpesvirus (virus herpes simple [VHS], varicela zóster [VVZ], Epstein-Barr [VEB] y algunos casos de citomegalovirus [CMV]).
2. Infecciones de vías respiratorias bajas y neumonías: a continuación se exponen las principales entidades virales agudas causantes de cuadros graves de afección respiratoria más comunes en adultos inmunocompetentes, que se pueden englobar bajo la denominación<sup>3</sup> «enfermedades febriles respiratorias» (EFR). Los virus causantes (tabla 1) se agrupan en dos grandes bloques: *Mixovirus* (incluyen los diferentes tipos asociados con influenza A, B y C) y Adenovirus (incluyen 23 tipos distintos, de los cuales 18 han sido aislados en humanos). En un grupo paralelo a este quedan los virus de parainfluenza, del cual existen varios tipos. No se describirán los episodios neumónicos por VHS, VVZ, VEB y CMV descritos en la revisión realizada en enfermos inmunodeficientes.

### Influenza

El virus de la gripe estacional, virus influenza<sup>4</sup>, es un virus ARN con tres subtipos conocidos (A, B y C), perteneciente a la familia *Orthomyxoviridae*, que presenta gran variabilidad genética y potencial para causar epidemias y pandemias. Cursa clínicamente con datos de enfermedad respiratoria alta, autolimitante, con un comienzo abrupto, fiebre, escalofríos, malestar, cefaleas, mialgias y tos no productiva que persiste 3 o 4 días. Pueden aparecer complicaciones de varios tipos, destacando las neumonías e infecciones bacterianas secundarias, principalmente en personas con enfermedad respiratoria crónica y en mayores de 65 años. Las secreciones respiratorias de los enfermos con gripe constituyen la principal fuente de infección, al ser eliminadas con la tos o los estornudos. Se transmite vía aérea, durante el período sintomático de la enfermedad. La virulencia y la antigenicidad del virus, la inmunidad del huésped y el ambiente interaccionan entre sí, afectando la transmisión del virus persona-persona. El virus influenza tipo A, por sus frecuentes variaciones antigénicas, posee mayor virulencia. El diagnóstico generalmente se establece por las manifestaciones clínicas, si bien se puede apoyar en técnicas complementarias como pruebas de determinación antigénica, tests de ácidos nucleicos, PCR o cultivos virales. Entre las opciones de tratamiento farmacológico los inhibidores de la neuraminidasa (oseltamivir y zanamivir) se prefieren frente a amantadina y rimantadina, dado el alto grado de resistencias de estas últimas. El papel de la última pandemia por virus H1N1 no se analizará en esta revisión al considerarse que necesita, por su complejidad y características, una descripción exhaustiva tal y como está llevando a cabo el grupo de estudio creado con ese fin en el seno de nuestra sociedad (SEMICYUC).

### Virus respiratorio sincitial (VRS) y virus parainfluenza

Los virus parainfluenza y VRS<sup>5</sup> comparten similitudes estructurales (virus ARN), de pertenencia a la misma familia (*Paramyxoviridae*), y también respecto a epidemiología, patogenicidad y clínica. Ambos desarrollan infecciones graves con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada o grupos de riesgo para infecciones respiratorias graves (EPOC evolucionados, fibrosis quística, trasplantados de pulmón), donde se describen cuadros de bronquiolitis y neumonía con infrecuente progresión a SDRA. Desarrollan cuadro clínico similar a infecciones por influenza, con aparición frecuente de broncospasmo y bronquiolitis. El diagnóstico se basa en hallazgos clínicos, test de detección antigénica, aislamiento del virus y PCR. Tratamiento básico de soporte, broncodilatadores y corticoides, y ribavirina nebulizada en pacientes de alto riesgo. Mortalidad cercana al 10% en edades

**Tabla 1** Principales características de las enfermedades febriles respiratorias

	Influenza	VRS	SDRA-CoV	Adenovirus	Hantavirus
Epidemiología	Cualquier intervalo etario. Manifestaciones más graves en grupos de riesgo	Edades avanzadas, estacional (invierno)	Edades avanzadas y grupos de riesgo	Población sana, más en instituciones	Contacto con ratones infectados o muertos
Clínica	Cuadro gripal autolimitado. Complicaciones: neumonía, miocarditis, encefalitis, exacerbaciones EPOC	Bronquiolitis con broncospasmo y neumonía	Bifásica: pródromo inicial y en 7-8 días hipoxemia grave, fallo respiratorio y SDRA	Neumonía con SDRA y síntomas extrapulmonares	Síndrome hemorrágico febril con fallo renal (SHFR) y síndrome cardiopulmonar por hantavirus (SPH)
Diagnóstico	Clínico, detección antigénica, PCR y aislamiento del virus	Clínico, detección antigénica, PCR y aislamiento del virus	PCR, IF, cultivos, ELISA	PCR, detección antigénica y cultivos virales	Serología (IgM precoz, IgG tardía)
Tratamiento	Soporte, inhibidores de neuraminidasa	Soporte, corticoides y broncodilatadores. Ribavirina nebulizada	Soporte, corticoides	Soporte	Soporte y ribavirina en el SHFR
Transmisión	Por gotas y por contacto (vía aérea escaso papel)	Fomites o secreciones infectados	Por gotas, vía aérea y por contacto	Gotas y contacto	Orina o excrementos de ratones infectados
Aislamiento	No requiere	De contacto	Aéreo	De contacto	No requiere
Mortalidad	< 1%	Cercana al 10%	En torno al 11%		En torno al 20%
Notificación a medicina preventiva	No	No	Sí	No	Sí

avanzadas. Transmisión por fomites o secreciones infectadas.

### Coronavirus-SARS (SARS-CoV)

El denominado síndrome respiratorio agudo grave (siglas en inglés, SARS) es producido por un virus ARN, *Coronavirus*<sup>6</sup> (*Coronaviridae*) de reciente aparición, descrito por primera vez tras brote epidémico en 2003. Presenta clínica bifásica con pródromo (fiebre, escalofríos, mialgias, náuseas, cefalea) y progresión en unos 7-8 días a clínica respiratoria con hipoxemia grave (el 45% de los casos), fallo respiratorio y SDRA (en un 20%). El diagnóstico se establece por PCR e inmunofluorescencia, se puede obtener también de cultivos virales y mediante ELISA. El tratamiento fundamental es de soporte, en algunos casos es beneficioso el empleo de corticoides (tras desarrollo de SDRA). Se comunican datos de mortalidad en torno al 11%, mayor en pacientes de edad > 65 años. Transmisión por gotas, vía aérea y por contacto.

### Otros virus respiratorios

Adenovirus<sup>7</sup>. Clínica: afectación de tracto respiratorio inferior en población militar sana. Raramente, neumonía con progresión a SDRA y síntomas extrapulmonares (gastritis, hepatitis, meningitis, cistitis hemorrágica). Diagnóstico:

PCR y cultivos virales. Tratamiento: soporte, cidofovir y ganciclovir parecen tener actividad *in vitro*. Transmisión: por gotas y por contacto.

Hantavirus<sup>3</sup>. Causa dos cuadros clínicos diferentes: síndrome hemorrágico febril con fallo renal (SHFR) y síndrome cardiopulmonar por hantavirus (SPH). Clínica: pródromo (fiebre, escalofríos, mialgias, dolor abdominal) y rápida progresión hacia fallo respiratorio, SDRA, coagulopatía y *shock*. Diagnóstico: tests serológicos. Tratamiento: soporte y ribavirina en el SHFR (no efectiva en SPH). Transmisión: contacto con orina o excrementos de ratones infectados.

### Otros cuadros clínicos virales graves

1. Cuadros febriles hemorrágicos: la mayoría de las enfermedades asociadas con los exantemas hemorrágicos son causados por denominados *Arbovirus* (pertenecientes a las familias *Alphaviridae* y *Flaviviridae*). Destacan en este grupo el virus de la fiebre amarilla (causa una enfermedad bifásica con un inicio febril, remisión y reaparición con hemorragia sistémica, fallo hepático, trastornos del tracto digestivo y exantemas. Endémica en África ecuatorial, América ecuatorial, áreas del Caribe y

de Asia), el virus del dengue (causa la más importante de las enfermedades transmitidas por insectos que ataca al ser humano, enfermedad aguda, con fiebre, dolor de cabeza, náusea y vómitos, exantema maculopapular, mialgias y artralgias) y los virus Ébola y Marburg (comparten idéntica peligrosidad, Marburg<sup>8</sup> sólo ha infectado a algunas personas, Ébola causa epidemias humanas esporádicas en las regiones del África subsahariana, se propaga por contacto a través de los fluidos corporales e infecta las células endoteliales, por ahora no existe tratamiento ni vacuna).

- Infecciones del SNC: los virus que infectan el SNC pueden causar meningitis, denominadas «meningitis asépticas», como en las paperas y en las infecciones por los virus *Echo* y *Coxsackie*, o encefalitis, como en infecciones por el virus del herpes simple (causante de un 10% de las encefalitis virales, consecuencia de un proceso de reactivación o una infección secundaria, diagnóstico precoz de gran importancia, tratamiento con aciclovir i.v. con alta mortalidad si no se trata), el virus de la rabia (se propaga usualmente por la mordedura de un animal infectado, período de incubación entre 5 días y 2 años, diagnóstico difícil en los estadios tempranos, el tratamiento rápido es muy importante, con limpieza de la herida, vacuna y anticuerpos contra el virus) y el virus de la encefalitis de St. Louis (principal causa de las epidemias de encefalitis virales en Estados Unidos; reservorio principal, los pájaros, los vectores son mosquitos, causa fiebre inicial, con náusea y cefaleas, evolucionando con rigidez de nuca, vértigos, ataxia, confusión mental y desorientación). El virus del Nilo Occidental comparte gran similitud con este último.
- Infecciones gastrointestinales: hay varios grupos de virus que infectan el tubo digestivo. Algunos se transmiten por esta ruta y causan enfermedad en otras partes del cuerpo, como el grupo de los enterovirus (*Poliovirus*, virus *Coxsackie* y *Echo*) y otros virus están limitados al tracto digestivo y producen diarrea; destacan en adultos rotavirus y el virus de Norwalk.

### Diagnóstico, tratamiento y manejo no farmacológico

Los recientes progresos en los métodos de diagnóstico virológico se han traducido en mejoras sustanciales en el rendimiento y la rapidez de los medios de cultivo de virus (Shell-vial), la ganancia en sensibilidad y especificidad de las técnicas de detección de antígenos virales, la ampliación del catálogo de técnicas serológicas disponibles y, sobre todo, en los avances de los métodos basados en técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (TBAN), como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Los métodos diagnósticos<sup>9</sup> más empleados en los principales cuadros clínicos descritos se reflejan en la [tabla 2](#).

Los antivirales disponibles actualmente ([tabla 3](#)) pertenecen a dos grupos, según su mecanismo de acción, por un lado amantadina y rimantadina actúan sobre la proteína M2 del virus de influenza A, inhiben su habilidad para disminuir el pH del hábitat del endosoma, esencial para destruir la envoltura viral y liberar la nucleocápside. La amantadina es sólo efectiva contra el virus de la influenza A y no contra el B

(no tiene la proteína M2, sino una proteína sustituta llamada NB que no se afectan por la amantadina) y por otra parte, oseltamivir (Tamiflu<sup>®</sup>) y zanamivir (Relenza<sup>®</sup>), que bloquean el sitio activo de la neuraminidasa, lo que impide la diseminación del virus. Tienen actividad demostrada frente a los virus influenza A y B.

Entre las medidas de soporte básico común a muchos de estos cuadros ([tabla 1](#)) está la oxigenoterapia apropiada, corticoides y aerosolterapia (broncodilatadores, corticoides o ribavirina). El manejo no farmacológico<sup>3</sup> de pacientes críticos con datos de enfermedad febril respiratoria grave variará según el agente infeccioso implicado (sospechado o identificado) y la gravedad de la afectación respiratoria, si bien la mayoría presenta similitudes clínicas que permiten establecer un cierto patrón de conducta. En todos los casos será preciso un tratamiento intensivo de soporte (fluidos, aminas, técnicas de reemplazo renal) como el empleado en *shock séptico* de otras etiologías. En estos pacientes suele acontecer lesión pulmonar grave, lo cual determinará la necesidad de ventilación mecánica. En casos de desarrollo de SDRA, deberán instaurarse estrategias protectoras de ventilación mecánica (volumen corriente bajo [Vc, 6 ml/kg], valores altos de PEEP para reducir áreas atelectásicas). Los casos más leves, en ocasiones, responden bien a ventilación no invasiva (VNI) precoz, pero hay disparidad de opiniones comunicadas respecto al uso de VNI en estos pacientes.

### Infecciones nosocomiales graves causadas por virus, neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM)

#### Introducción

Si bien la etiología ha sido siempre catalogada como bacteriana, es cierto que existen hoy en día episodios no catalogados etiológicamente. En especial, con el advenimiento de técnicas de alta sensibilidad para la detección de virus en el tracto respiratorio, se han publicado trabajos en la última década que parecen indicar un papel de los virus en la patogenia de esta infección importante y prevalente en las unidades de cuidados intensivos. Si bien hasta el momento no existe un estándar para el diagnóstico disponible de forma habitual, ninguno de estos trabajos ha establecido relación causal entre el aislamiento y el episodio infeccioso, además no existe evidencia en forma de estudio o ensayo clínico sobre el papel de los antivirales en estos procesos supuestamente de etiología viral.

#### Epidemiología

En un estudio prospectivo francés<sup>10</sup> realizado en un hospital universitario, se incluyó, durante un periodo de 9 meses, a todos los pacientes ventilados más de 48 horas (139). Se realizó estudio de aspirado traqueal para detectar la presencia de virus mediante varias técnicas, incluida técnica de PCR, los virus aislados fueron rinovirus, herpes simple, influenza, sincitial respiratorio, enterovirus, parainfluenza, adenovirus, coronavirus y CMV, detectados en un 25% de los pacientes, si bien no hubo ningún caso de neumonía viral atribuible en los episodios de NAVM, aunque bien es cierto

**Tabla 2** Métodos de diagnóstico viral

	Tiempo hasta resultados	Ventajas	Desventajas
<i>Detección de antígenos virales</i>			
Tests antigénicos rápidos	< 30 min	Rápido, fácil, mínima experiencia	No distingue subtipos de influenza
Inmunofluorescencia	1-4 horas	Rápido y versátil. Sensibilidad alta	Requiere experiencia
<i>Detección de ácidos nucleicos</i>			
NAT	4-24 horas	Muy sensible, detecta otros patógenos	Requiere experiencia. Estandarización limitada
<i>Aislamiento viral</i>			
Cultivos virales	3-14 días	Muy sensible, detecta otros virus respiratorios y resistencias	Requiere experiencia. Lento en resultados
Shell-vial	18-48 horas	Más rápido que cultivo convencional. Detecta otros virus respiratorios	Uso restringido a laboratorios de seguridad nivel 3
<i>Determinación de anticuerpos</i>			
Tests de neutralización viral	Varias semanas	Muy sensible y específico	Lento en resultados, laborioso. Requiere controles de estandarización
Tests de inhibición de hemaglutinación	Varias semanas	Más sencillo que neutralización. Sensibilidad similar	Lento en resultados, laborioso
Fijación del complemento	Varias semanas	Mide seroconversión	Requiere tiempo prolongado
Enzimoimmunoanálisis	Varias semanas	Mayor eficacia en relación con el tiempo empleado	Requiere controles negativos emparejados

que herpes simple virus tipo I (HSV1) se aisló en el 31% de los episodios de NAVM. Por lo tanto, HSV1 se convierte en el agente viral más posiblemente involucrado, corroborado este hecho tanto por una reciente serie nacional<sup>11</sup> como varios trabajos internacionales publicados en la última década en la literatura<sup>12-16</sup>. Su frecuencia oscila entre el 5 y el 64% y su mediana se sitúa entre el 15 y el 20%.

Si bien la reactivación y la enfermedad por CMV, clásicamente, se han ligado a pacientes con alteraciones en la inmunidad celular<sup>17</sup>, en la última década se ha descrito su reactivación en enfermos críticos inmunocompetentes<sup>18-21</sup>. La incidencia es variable dependiendo del método diagnóstico utilizado (cultivo o PCR), que oscila entre el 12 y el 33%<sup>18</sup>.

En un reciente estudio<sup>22</sup>, un 19% de los pacientes ventilados con sospecha de NAVM tuvieron serología positiva para *Acanthamoeba polyphaga* (si bien en el 64% de los episodios hubo positividad en el cultivo bacteriano en el

BAL), un mimivirus que se había asociado previamente a episodios de neumonía comunitaria y nosocomial<sup>23</sup>.

### Patogenia y factores de riesgo

La reactivación del virus latente parece ser el mecanismo inicial en todos los pacientes con neumonía en UCI causada por HSV1. El hecho de tener serología previa positiva e ir precedido de lesiones cutaneomucosas y/o positividad en frotis faríngeo en la mayoría de los episodios confirma esta suposición<sup>12,16</sup>. La reactivación causada por la instrumentalización o el traumatismo de la vía aérea puede producirse en la mucosa orofaríngea y vía aérea alta con posterior microaspiración a las zonas más distales, o bien en la propia mucosa bronquial directamente<sup>24</sup>. El inicio de la reactivación se produce entre el tercero y el quinto día de ventilación mecánica, llegando a un pico de forma exponencial al día 12 de

**Tabla 3** Antivirales

	Vía de administración	Dosis en adultos	Ajuste en IR	Ajuste en IH
Amantadina	Oral	100 mg/12 h, 5 días	100 mg/48 h	No precisa ajuste
Rimantadina	Oral	100 mg/12 h, 5 días	100 mg/24 h	No precisa ajuste
Oseltamivir	Oral	75 mg/12 h, 5 días	75 mg/24 h	No precisa ajuste
Zanamivir	Inhalado	10 mg/12 h, 5 días	No precisa ajuste	100 mg/día
Ribavirina	Inhalada	1 g/24 h	600-800 mg/12 h	No precisa ajuste

IH: insuficiencia hepática; IR: insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

**Tabla 4** Principales características de las NAVM de origen viral

Etiología	Incidencia, %	Factores de riesgo	Mortalidad, %	Consecuencias clínicas
HSV	5-64	Lesiones herpéticas cutaneomucosas, frotis faríngeo positivo, lesiones mucosas traqueales, trombocitopenia, <i>scores</i> SOFA y/o APACHE II elevados, ventilación mecánica > 7 días, edad avanzada, uso de corticosteroides y positividad de IgG VHSI al ingreso	26-57	Mayor tiempo de ventilación mecánica y mayor estancia hospitalaria si bien ningún estudio ha podido demostrar un aumento en la mortalidad
CMV	15-30	Hemotransfusión, admisión previa en salas de hospitalización, edad y uso de corticoides previo	54	Mayor estancia, días de ventilación mecánica y mayor número de infecciones nosocomiales. Factor independiente asociado a mortalidad
Mimivirus	19,4	Duración de la ventilación mecánica previa a la realización del BAL, no identificar otro virus y ausencia de nutrición enteral	50	Mayor tiempo de ventilación mecánica y mayor estancia hospitalaria si bien no hay aumento en la mortalidad

CMV: citomegalovirus; HSV: herpes simple virus; NAVM: neumonía asociada a ventilación mecánica.

carga viral que puede llegar a  $10^8$  copias/ml<sup>24</sup>, para luego descender lentamente. La carga viral se ha correlacionado con el diagnóstico de bronconeumonitis viral.

Los factores de riesgo<sup>12-16,25</sup> más frecuentemente descritos para infecciones del tracto respiratorio inferior por HSVI han sido: presencia de lesiones herpéticas cutaneomucosas, frotis faríngeo positivo, lesiones mucosas traqueales, trombocitopenia, *scores* SOFA y/o APACHE II elevados, ventilación mecánica más de 7 días, edad avanzada, uso de corticosteroides durante el ingreso en UCI y positividad de IgG VHSI al ingreso.

Como se ha comentado, la reactivación de CMV es frecuente en el enfermo crítico. Esta se produce entre los días 14 y 21 de estancia en UCI<sup>18,19,21</sup>. Puede iniciarse en el parénquima pulmonar<sup>25</sup> activada por la sepsis, como ha sido demostrado en modelos animales con infección latente por CMV, y producir un aumento persistente de la respuesta inflamatoria mediada por citocinas<sup>26</sup>.

Los factores de riesgo descritos para infección activa por CMV, en pacientes inmunocompetentes sometidos a ventilación mecánica, son hemotransfusión, hospitalización previa, edad y uso de corticoides previo<sup>20</sup>.

En el único estudio clínico publicado sobre mimivirus y NAVM en la literatura, los factores de riesgo asociados a serología positiva frente a este virus fueron: la duración de la ventilación mecánica previa a la realización del lavado broncoalveolar, no haber identificado otro virus y la ausencia de nutrición enteral<sup>22</sup>.

### Entidades clínicas según etiología

El papel de HSV está todavía por definir como causante de infección en el tracto respiratorio inferior y su aislamiento en sí puede corresponder a contaminación desde el tracto respiratorio superior, excreción viral de la mucosa o bronconeumonitis, ya que en más de la mitad de los casos de supuesta NAVM viral coexiste aislamiento bacteriano<sup>12,24</sup>,

por lo que podría tratarse de un simple marcador de gravedad o un patógeno con entidad propia<sup>27</sup>.

Existen varios trabajos publicados que tratan de documentar la incidencia real de NAMV causada por CMV<sup>20,25,28</sup>. El 29,4% de 85 pacientes diagnosticados de síndrome de distrés respiratorio del adulto con sospecha de NAVM y con cultivos negativos tuvieron hallazgos anatomopatológicos compatibles con neumonía por CMV<sup>25</sup> en un estudio publicado en 1996. Estos mismos autores, 11 años más tarde, demostraron, por biopsia *in vivo*, en una población de 100 pacientes, una alta incidencia de neumonía por CMV (30%) y una baja rentabilidad diagnóstica tanto de PCR como de cultivo de BAL (sensibilidad del 53% y especificidad del 92%)<sup>28</sup>. En un reciente estudio, la incidencia de enfermedad activa por CMV fue elevada, en una población de 242 pacientes inmunocompetentes, ventilados más de 48 horas (16,1%)<sup>20</sup>.

Por todo ello, debemos sospechar la etiología por CMV en episodios de NAVM con infiltrados persistentes, sin mejoría clínica y cultivos bacterianos negativos, evaluando la posibilidad de reactivación de CMV mediante técnicas de PCR. Se debe iniciar tratamiento antiviral y, en casos necesarios, se puede precisar confirmación del diagnóstico por biopsia pulmonar.

### Implicaciones pronósticas y tratamiento

Los pacientes infectados por VHS precisan mayor tiempo de ventilación mecánica y tienen una mayor estancia hospitalaria, sin contar con ningún estudio que haya podido demostrar un aumento en la mortalidad<sup>12,13,16,24</sup>. No hay datos de estudios adecuados para recomendar el tratamiento antiviral en casos de infección por HSV, si bien la necesidad de ensayos clínicos se hace mandatoria dada la incidencia creciente de esta infección y su asociación a mayores estancia y tiempo de ventilación mecánica, ya que podría existir un beneficio para los pacientes.

En un estudio citado previamente, en que se evaluó la incidencia, los factores de riesgo y el pronóstico de los

pacientes con enfermedad activa por CMV<sup>20</sup>, esta se asoció con mayores estancia, días de ventilación mecánica y número de infecciones nosocomiales que en los pacientes sin enfermedad activa. La mortalidad tanto en UCI (54% frente a 37%;  $p=0,082$ ) como hospitalaria (59% frente a 41%;  $p=0,058$ ) fue más alta en el grupo con enfermedad, con una importante tendencia a la significación estadística. La enfermedad activa sí se asoció en el análisis multivariante de forma independiente junto al *score* APACHE II con la mortalidad intra-UCI.

En la *tabla 4* se resumen las principales características de las NAVM de posible origen viral descritas previamente.

## Bibliografía

- Legoff J, Guerot E, Ndjoyi-Mbiguino A, Matta M, Si-Mohamed A, Gutmann L, et al. High prevalence of respiratory viral infections in patients hospitalized in an Intensive Care Unit for acute respiratory infections as detected by nucleic acid-based assays. *J Clin Microbiol.* 2005;43:455–7.
- Johnstone J, Majumdar SR, Fox JD, Marrie TJ. Viral infection in adults hospitalized with community-acquired pneumonia. *Chest.* 2008;134:1141–8.
- Sandrock C. Severe Febrile Respiratory Illnesses as a cause of mass critical care. *Resp Care.* 2008;53:40–57.
- Beigel JH. Influenza. *Crit Care Med.* 2008;36:2660–6.
- Breese C. Respiratory Syncytial Virus and Parainfluenza Virus. *N Engl J Med.* 2001;344:1917–28.
- Manocha S, Walley KR, Russell JA. Severe acute respiratory syndrome (SARS): A critical care perspective. *Crit Care Med.* 2003;31:2684–92.
- Sandrock C, Stollenwerk N. Acute febrile respiratory illness in the ICU. *Chest.* 2008;133:1221–31.
- Stollenwerk N, Harper RW, Sandrock C. Bench-to-bedside review: Rare and common viral infections in the intensive care unit: linking pathophysiology to clinical presentation. *Crit Care.* 2008;12:219.
- Petric M, Comanor L, Petti CA. Role of the laboratory in diagnosis of influenza during seasonal epidemics and potential pandemics. *JID.* 2006;194:98–110.
- Daubin C, Vincent S, Vabret A, Du Cheyron D, Parienti JJ, Ramakers M, et al. Nosocomial viral ventilator-associated pneumonia in the intensive care unit: a prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2005;31:1116–22.
- Bouza E, Giannella M, Torres MV, Catalán P, Sánchez-Carrillo C, Hernandez RI, et al. on behalf of The Gregorio Marañón Task Force for Pneumonia. Herpes simplex virus: A marker of severity in bacterial ventilator-associated pneumonia. *J Crit Care.* 2010 Dec 1. [Epub ahead of print].
- Bruynseels P, Jorens PG, Demey HE, Goossens H, Pattyn SR, Elseviers MM, et al. Herpes simplex virus in the respiratory tract of critical care patients: a prospective study. *Lancet.* 2003;362:1536–41.
- Ong GM, Lowry K, Mahajan S, Wyatt DE, Simpson C, O'Neill HJ, et al. Herpes simplex type 1 shedding is associated with reduced hospital survival in patients receiving assisted ventilation in a tertiary referral intensive care unit. *J Med Virol.* 2004;72:121–5.
- Cook CH, Martin LC, Yenchar JK, Lahm MC, McGuinness B, Davies EA, et al. Occult herpes family viral infections are endemic in critically ill surgical patients. *Crit Care Med.* 2003;31:1923–9.
- Linssen CF, Jacobs JA, Stelma FF, Van Mook WN, Terporten P, Vink C, et al. Herpes simplex virus load in bronchoalveolar lavage fluid is related to poor outcome in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2008;34:2202–9.
- De Vos N, Van Hoovels L, Vankeerberghen A, Van Vaerenbergh K, Boel A, Demeyer I, et al. Monitoring of herpes simplex virus in the lower respiratory tract of critically ill patients using real-time PCR: a prospective study. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15:358–63.
- Anderson LJ. Major trends in nosocomial viral infections. *Am J Med.* 1991;91:S107–11.
- Limaye AP, Kirby KA, Rubenfeld GD, Leisenring WM, Bulger EM, Neff MJ, et al. Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent patients. *JAMA.* 2008;300:413–22.
- Kalil AC, Florescu DF. Prevalence and mortality associated with cytomegalovirus infection in nonimmunosuppressed patients in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2009;37:2350–8.
- Chiche L, Forel JM, Roch A, Guervilly C, Pauly V, Allardet-Servent J, et al. Active cytomegalovirus infection is common in mechanically ventilated medical intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 2009;37:1850–7.
- Kalil AC. A silent killer: cytomegalovirus infection in the nonimmunocompromised critically ill patient. *Crit Care Med.* 2008;36:3261–4.
- Vincent A, La Scola B, Forel JM, Pauly V, Raoult D, Papazian L. Clinical significance of a positive serology for mimivirus in patients presenting a suspicion of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med.* 2009;37:111–8.
- La Scola B, Marrie TJ, Auffray JP, Raoult D. Mimivirus in pneumonia patients. *Emerg Infect Dis.* 2005;11:449–52.
- Luyt CE, Combes A, Deback C, Aubriot-Lorton MH, Nieszowska A, Trouillet JL, et al. Herpes simplex virus lung infection in patients undergoing prolonged mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:935–42.
- Papazian L, Fraisse A, Garbe L, Zandotti C, Thomas P, Saux P, et al. Cytomegalovirus. An unexpected cause of ventilator-associated pneumonia. *Anesthesiology.* 1996;84:280–7.
- Cook CH, Zhang Y, Sedmak DD, Martin LC, Jewell S, Ferguson RM. Pulmonary cytomegalovirus reactivation causes pathology in immunocompetent mice. *Crit Care Med.* 2006;34:842–9.
- Simoons-Smit AM, Kraan EM, Beishuizen A, Strack van Schijndel RJ, Vandenbroucke-Grauls CM. Herpes simplex virus type 1 and respiratory disease in critically-ill patients: Real pathogen or innocent bystander? *Clin Microbiol Infect.* 2006;12:1050–9.
- Papazian L, Doddoli C, Chetaille B, Gernez Y, Thirion X, Roch A, et al. A contributive result of open-lung biopsy improves survival in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med.* 2007;35:755–62.