



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 por el virus de Epstein-Barr y citomegalovirus

I. Tinoco Racero, N. Caro Gómez, C. Rodríguez Leal y E. López Tinoco

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz. España.

## Palabras Clave:

- Virus de Epstein-Barr
- Mononucleosis infecciosa
- Citomegalovirus

## Keywords:

- Epstein-Barr virus
- Infectious mononucleosis
- Cytomegalovirus

## Resumen

La infección por el virus de Epstein-Barr es la causa más frecuente de la mononucleosis infecciosa. Describimos su diagnóstico y los distintos patrones serológicos que se pueden presentar, así como sus principales complicaciones, relación con el desarrollo de neoplasias, síndromes linfoproliferativos y enfermedades autoinmunes. No existe un tratamiento efectivo. El citomegalovirus es la segunda causa de síndrome mononucleósido, la primera de infección congénita en nuestro medio y presenta gran morbimortalidad en los pacientes inmunodeprimidos, fundamentalmente trasplantados de órganos sólidos, médula ósea e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Su tratamiento se basa en los antiviricos, sobre todo ganciclovir y valganciclovir. Describimos su manejo, efectos adversos, principales alternativas, nuevos fármacos y profilaxis.

## Abstract

### Infections by Epstein-Barr virus and cytomegalovirus

Infections by Epstein-Barr virus is the most common cause of infectious mononucleosis. We describe the diagnosis and different serological patterns, as well as its major complications related to the development of malignancies, lymphoproliferative disorders and autoimmune diseases. There is no effective treatment. Cytomegalovirus is the second cause of mononucleosis syndrome and the first of congenital infection in our environment. It has an high morbidity and mortality in immunocompromised patients, mainly solid organ transplants, bone marrow and coinfection by human immunodeficiency virus. Its treatment is based on antivirals, mainly ganciclovir and valganciclovir. We describe its management, adverse effects, new drugs and prophylaxis.

## Infección por el virus de Epstein-Barr

### Concepto

El virus de Epstein-Barr (VEB) fue descrito en el año 1964 en cultivos celulares que provenían de muestras del linfoma de Burkitt africano<sup>1</sup>. En países desarrollados, sobre todo en poblaciones de alto nivel socioeconómico, la mitad de la población tiene la enfermedad entre el primer y el quinto año de vida, cursando de forma asintomática o como cuadros víricos inespecíficos de corta duración; el 90-95 % de los adultos han pasado la infección<sup>2</sup>. La mejora en las condiciones

sociosanitarias conlleva un retraso en la edad de aparición de la primoinfección por el VEB; según aumenta la edad, la posibilidad de que la infección sea sintomática es mayor y de mayor gravedad<sup>3-5</sup>. La mononucleosis infecciosa (MI) es el síndrome clínico más frecuentemente asociado con la infección primaria por el VEB.

### Etiopatogenia

El VEB o virus herpes humano tipo 4 es un virus perteneciente a la familia *Herpesviridae* dentro de la subfamilia *Gam-*

*maherpesviridae*, prototipo del *genus Lymphocryptovirus*. Tiene una doble cadena de ADN de 172 Kb, encapsulada en una cápside isocábrica de unos 100 nm, que protege la información genética y se rodea de una envoltura proteolípida compleja, con al menos 6 proteínas necesarias para asegurar la infección de las células diana y el ensamblaje y salida de los nuevos viriones<sup>2,6</sup>. Se han identificado 2 tipos de VEB, el VEB-1 y VEB-2; en Europa y Estados Unidos es 10 veces más frecuente el tipo VEB-1, pero están equitativamente distribuidos en otros entornos como África.

Su vía de contagio habitual es a través de la saliva, aunque está descrita también la transmisión sexual y por hemoderivados, y se ha aislado el virus en la leche materna<sup>7</sup>. Más del 90 % de los pacientes no recuerdan contacto con una persona enferma, pues el virus puede permanecer durante meses en la orofaringe de pacientes que ya han pasado la enfermedad.

A través de la saliva, llega al epitelio orofaríngeo y glándulas salivares donde infecta a las células epiteliales. Se multiplica, estableciendo procesos líticos. Los viriones infectan a los linfocitos B que transitan en la proximidad o directamente en las criptas tonsilares. La entrada del virus en la célula linfocítica es un proceso muy complejo, se inicia con la unión de la glicoproteína vírica gp 350/220 al receptor de superficie de los linfocitos B CD21, que es el receptor para el componente C3d del complemento, también llamado receptor tipo 2 del complemento (CR2). La entrada del virus en la célula ocurre por endocitosis. Cuando el virus entra en el citoplasma se produce un proceso de decapsidación y transporte del ADN al núcleo. En el momento en que esta molécula de ADN alcanza el núcleo adquiere una morfología circular y forma un episoma. Después de la infección, los linfocitos B comienzan el ciclo celular y proliferan continuamente en un proceso denominado transformación o inmortalización, dando lugar a líneas de células linfoblastoides inmortalizadas, pudiéndose propagar *in vitro* indefinidamente.

La infección de los linfocitos B por el VEB se caracteriza por un estado de latencia vírica, en el cual y debido a la acción de enzimas celulares del huésped sobre el episoma se producen *in vitro* una serie de moléculas, destacando las siguientes: proteínas de membrana de infección latente (LMP1 y LMP2), antígenos nucleares (EBNA), dos pequeños fragmentos de ARN no codificantes (EBER), así como otras moléculas de ARN que pudieran codificar proteínas (BART)<sup>6,8</sup>. La proliferación y expansión de los linfocitos B infectados junto con las células T reactivas dan lugar al crecimiento del tejido linfocítico.

El virus se propaga a través de la sangre. Durante la fase de infección aguda por el VEB, más de 1 de cada 100 linfocitos B de sangre periférica están infectados; sin embargo, tras la infección primaria, el VEB sólo se detecta entre 1-50 linfocitos circulantes/millón, que gracias a la expresión restringida de los antígenos de latencia son capaces de perdurar, a pesar de la vigilancia inmune.

La infección por el VEB provoca una respuesta tanto celular como humoral, predominando la primera en el control de la infección. En la fase inicial de la infección, la acción combinada de células NK (*natural killer*) y linfocitos T (CD4+ y CD8+) controlan la proliferación de los linfocitos B infectados. En las primeras fases de la infección hasta el 50

% de los linfocitos circulantes son activos frente a los antígenos del ciclo lítico del virus, demostrándose anticuerpos específicos contra los antígenos de la cápside viral (VCA) y antígenos tempranos (EA). Posteriormente, cuando la infección latente se ha establecido, la respuesta inmune se dirige contra los antígenos de latencia, especialmente EBNA3. El VEB ha desarrollado múltiples estrategias para eludir esta respuesta inmune: produce la proteína BCRF1, con una similitud del 70 % con la citosina inmunomoduladora interleucina 10, intentando así inhibir la síntesis del interferón  $\gamma$ ; y la proteína BARF1 que interfiere en la expresión del interferón  $\alpha$  por los monocitos. La hiperproducción de bcl-2 previene la apoptosis de las células del huésped. Finalmente ha desarrollado una estrategia para persistir en el compartimento de los linfocitos B de memoria, manteniendo las células que expresan únicamente EBNA1, que es resistente a la degradación por el proteosoma celular y elude ser presentado como antígeno<sup>6</sup>.

## Manifestaciones clínicas

### Mononucleosis infecciosa

Es la manifestación clínica más frecuente y mejor conocida del VEB. Su presentación difiere en función del rango de edad en el que se presenta. El grupo de edad más afectado está entre los 10 y 20 años con tasas de incidencia de 6-8 casos por 1000 habitantes/año.

El periodo de incubación varía entre 4 y 6 semanas y está precedido por unos pródromos (astenia, febrícula, mialgias) de 1-2 semanas. A continuación se desarrolla el cuadro típico, con fiebre, odinofagia y datos exploratorios de inflamación faríngea y linfadenopatías. Los ganglios laterocervicales son los más afectados. Esta tríada típica se presenta en más del 50 % de los pacientes. Otras manifestaciones se indican en la tabla 1. Los hallazgos exploratorios más frecuentes, además de los mencionados, son enantema palatino (5-13 %), esplenomegalia, habitualmente detectada por ecografía (50-63 %), hepatomegalia (6-14 %) y *rash* macular o maculopapular que aparece en un 5 % de los pacientes, incrementándose hasta más del 70 % en los que toman penicilinas o amoxicilina; la prevalencia del *rash* tras betalactámicos es muy inferior en estudios más recientes<sup>9</sup>. Existen formas "glandulares" en las que predominan las linfadenopatías, prácticamente sin síntomas faríngeos y formas "sistémicas", casi sin molestias faríngeas ni adenopatías<sup>3,6,10</sup> (tabla 1).

La evolución es generalmente buena. La mayoría de las manifestaciones desaparecen al final de la cuarta semana, aunque las adenopatías y la astenia se resuelven más lentamente. Hay síntomas como la astenia y la hipersomnia que se pueden prolongar en el tiempo (hasta un 10 % lo presentan 6 meses después de la enfermedad)<sup>2,11</sup>. Su asociación con el síndrome de fatiga crónica está cuestionada.

Se pueden presentar diversas complicaciones, en ocasiones potencialmente fatales. Las complicaciones hematológicas se observan en más del 25 % de los casos y son habitualmente leves. Incluyen anemia hemolítica, trombocitopenia, neutropenia, anemia aplásica, púrpura trombótica trombocitopénica, síndrome hemolítico urémico y coagulación in-

TABLA 1

**Síntomas y signos de la mononucleosis infecciosa por el virus de Epstein-Barr**

Síntomas de la mononucleosis infecciosa por el virus de Epstein-Barr	Porcentaje
Odinofagia	70-88 %
Malestar y fatiga	43-90 %
Sudoración	80-95 %
Cefalea	37-55 %
Anorexia	10-27 %
Escalofríos	9-18 %
Náuseas	2-17 %
Vómitos	5 %
Dolor abdominal	2-14 %
Tos	5 %
Artromialgias	2-10 %
Dolor torácico	5-20 %
Fotofobia	5-10 %
<b>Signos de la mononucleosis infecciosa por el virus de Epstein-Barr</b>	
Linfadenopatías	93-100 %
Fiebre	68-100 %
Faringitis o tonsilitis	68-90 %
Esplenomegalia	50-63 %
Hepatomegalia	6-15 %
Enantema palatino	5-13 %
Rash cutáneo	3-15 %
Ictericia	4-10 %
Edema periorbitario	2-34 %

travascular diseminada. Las complicaciones neurológicas oscilan entre el 1-5 %; destacan entre ellas el síndrome de Guillain-Barré, la meningoencefalitis o meningitis aséptica, cerebelitis, mielitis transversa, neuritis ópticas, mononeuritis o parálisis de nervios craneales. La afectación de la analítica hepática (hipertransaminasemia) es muy frecuente (75 %), aunque la ictericia y el fallo hepático (menos de 0,1 %) son raros. También es posible la afectación pulmonar en forma de neumonitis y la obstrucción de la vía aérea superior por la hiperplasia linfoide y el edema de la mucosa que se puede presentar en hasta el 1-3 % de los casos.

La rotura esplénica es una complicación grave que se da entre el 0,1-1 % de los pacientes. Otras complicaciones relacionadas son la miopericarditis, glomerulonefritis, depresión y las sobreinfecciones bacterianas que, en caso de las estreptocócicas, pueden superar el 10 % de los casos.

La infección por el VEB en raras ocasiones puede resultar fulminante. Es un frecuente desencadenante de la linfocitosis hemofagocítica, un trastorno que se suele dar en pacientes jóvenes (80 % menores de 14 años), con una incidencia estimada de 1/800.000 personas. Se debe a un defecto genético que provoca una regulación aberrante de la respuesta inflamatoria, con una excesiva activación de linfocitos y macrófagos que infiltran médula ósea, ganglios, bazo e hígado, dando lugar a un cuadro de fiebre prolongada, citopenias, linfadenopatías, hepatoesplenomegalia y disfunción hepática. Sin tratamiento su pronóstico es pobre, pero en los últimos años se han conseguido buenas respuestas con tratamientos basados en dexametasona, etopósido y ciclosporina<sup>12</sup>. El síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X o sín-

drome de Duncan es una rara enfermedad familiar que se presenta en varones jóvenes aparentemente sanos hasta que adquieren una infección aguda por el VEB. Desarrollan un cuadro de extrema gravedad, con la aparición de hemofagocitosis, hepatitis fulminante y pancitopenia. El gen responsable ha sido identificado (SH2D1A) y su presencia produce una mutación en la proteína SAP que controla la activación de células T. Se trata de forma similar al síndrome hemofagocítico, en los últimos años se han producido resultados alentadores con el trasplante de médula ósea<sup>13</sup>. Los pacientes que sobreviven desarrollan hipogammaglobulinemia progresiva y pueden presentar linfomas años después.

**Otras enfermedades asociadas al virus de Epstein-Barr**

**Infección congénita y perinatal.** La infección intrauterina es rara, pues pocas mujeres embarazadas (menos de 5 %) son susceptibles al virus. Existe muy poca evidencia de efectos teratogénicos en mujeres que han sufrido la infección, existiendo casos aislados de atresia biliar, cataratas, cardiopatías congénitas, micrognatia y trombocitopenia.

**Leucoplasia oral vellosa.** Suele manifestarse como placas blanquecinas no dolorosas, que no desaparecen con el raspado, en la cara lateral de la lengua. Es una lesión hiperplásica no maligna y se suele presentar en pacientes inmunodeprimidos, fundamentalmente por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Las terapias antirretrovíricas de alta actividad (TARGA) disminuyen su incidencia.

**Infección crónica por el virus de Epstein-Barr.** Es una rara enfermedad que se debe distinguir del síndrome de fatiga crónica. Es más frecuente en individuos de países asiáticos o sudamericanos. Tiene una alta mortalidad, presentando mejor pronóstico los pacientes menores de 8 años, sin trombocitopenia o con un fenotipo celular NK. Se ha propuesto para su tratamiento la inmunoterapia adoptiva y el trasplante de médula<sup>6</sup>. Los criterios diagnósticos son: a) enfermedad grave de más de 6 meses de duración tras la primoinfección por el VEB, con una respuesta serológica anómala y títulos elevados de antígenos líticos del VEB (VCA IgG > 1:640, EA IgG > 1:160) y antiEBNA bajos; b) evidencia histológica de afectación orgánica (neumonitis, linfadenitis, ileítis, hemofagocitosis, uveítis o hepatitis persistente) y c) elevada carga vírica en sangre o tejidos afectados.

**Neoplasias y enfermedades linfoproliferativas asociadas.** Figuran entre ellas las que enumeramos a continuación.

**Síndromes linfoproliferativos asociados.** Suelen darse en pacientes con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, como el VIH y en los pacientes trasplantados que reciben inmunosupresión (fundamentalmente ciclosporina). Ante la falta de efectividad del sistema inmune, se produce una proliferación descontrolada de las células B infectadas que infiltran diversos órganos. Destacan entre ellos los linfomas B (entre ellos el linfoma de Burkitt, considerado más adelante, y los linfomas del sistema nervioso central), la granulomatosis linfomatoide y la enfermedad linfoproliferativa postras-

plante, en la cual se producen desde proliferaciones policlonales benignas de células B hasta proliferaciones monoclonales típicas de los linfomas. El riesgo de desarrollarla es mayor en pacientes que eran seronegativos para el VEB y reciben trasplantes de seropositivos o se hacen conversores, sobre todo si se ha trasplantado mucha cantidad de tejido linfoide o si la inmunosupresión es muy intensa fundamentalmente con depletores de linfocitos T<sup>14</sup>.

**Linfoma de Burkitt.** Es un tumor de células B muy agresivo. El 15 % de estos linfomas en Estados Unidos y el 90 % de los que se desarrollan en África están relacionados con el VEB. Se detecta una translocación cromosomal que afecta al oncogén *c-myc*; su hiperproducción descontrola la multiplicación celular<sup>6</sup>. La malaria, que incrementa la viremia, así como la proliferación de las células B y daña la inmunidad celular contra el VEB, se considera un cofactor en el desarrollo de esta neoplasia<sup>15</sup>.

**Linfoma de Hodgkin.** Se detecta ADN del VEB en más del 50 % de la población general y en cerca del 100 % de los menores de 9 años, se detecta ADN del VEB en estos linfomas, fundamentalmente en los tipos de celularidad mixta y depleción linfocitaria, lo que hace suponer una relación con el virus. Las células de Reed-Sternberg se han identificado como células B inmaduras de centros germinales, indistinguibles de las que podemos encontrar en la MI. Expresan un patrón genético de latencia II del VEB (LMP1, LMP2, EBNA1 y EBER). En los tumores positivos para el VEB, la medida de la carga vírica es un excelente marcador de la evolución y respuesta al tratamiento<sup>6</sup>.

**Carcinoma nasofaríngeo.** Es raro en nuestro medio, alcanza una prevalencia mayor de 50 casos/100.000 habitantes en el sur de China. La asociación con el VEB es muy consistente en el tipo anaplásico no queratinizante. La presencia universal de la proteína LMP1 en estos tumores se considera un requisito fundamental para su crecimiento. La medición de carga vírica del VEB es un excelente predictor de su evolución y respuesta al tratamiento<sup>16</sup>.

**Otros tumores relacionados.** Se ha detectado ADN del VEB en otros muchos tumores, con relaciones más o menos consistentes: linfomas angiocéntricos nasales, linfomas de células T, linfopitelioma gástrico, cáncer de mama y hepatocarcinomas. Se ha relacionado con tumores del músculo liso en inmunodeprimidos sin sida.

**Otras enfermedades relacionadas.** La patogenia de las enfermedades autoinmunes no se conoce en profundidad, y en su desarrollo influyen factores ambientales, entre los cuales se ha implicado al VEB. Aunque la consistencia de los estudios es débil, se ha relacionado con el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple<sup>17</sup>.

## Diagnóstico

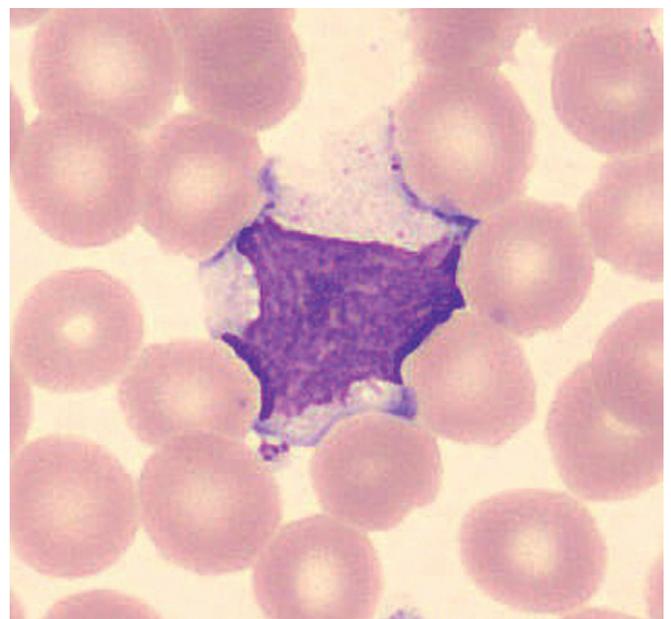
La MI se sospecha en cualquier joven que presente una clínica compatible con fiebre, odinofagia y adenopatías cervicales.

Habitualmente se acompaña de elevación de transaminasas (ocurre entre el 50-75 % de los casos) y, sobre todo, de una leucocitosis moderada con linfocitosis relativa y linfocitos atípicos (fig. 1) que corresponden a células T citotóxicas activadas. Como criterio diagnóstico consideramos linfocitosis superiores al 50 % del total y linfocitos activados por encima del 10 % (sensibilidad del 75 % y especificidad del 92 %)<sup>2</sup>.

En el diagnóstico diferencial se incluyen las faringitis de otra etiología, sobre todo de las producidas por estreptococos, que es la causa más frecuente de este proceso (15-30 % en niños y 10 % en adultos); en la faringitis estreptocócica no se detecta esplenomegalia ni linfocitosis. Otras causas de faringitis como las producidas por los virus respiratorios (rinovirus, coronavirus, adenovirus) deben ser valoradas.

Condiciones que producen un cuadro similar a la MI (síndrome mononucleósido) incluyen:

1. La infección por citomegalovirus (CMV) que se trata a continuación.
2. La primoinfección por el VIH que es obligatorio descartar en casos de síndrome mononucleósido con serología de VEB no diagnóstica de infección aguda.
3. La toxoplasmosis cursa con pequeñas adenopatías y escasa odinofagia, rara vez provoca linfocitosis atípica, alteraciones hepáticas o esplenomegalia y suele relacionarse con exposición a gatos y carnes poco cocinadas.
4. La infección por herpes simple cursa en niños con gingivostomatitis y la infección por virus herpes 6 afecta a pacientes de mayor edad.
5. La hepatitis vírica tiene unos niveles de transaminasas más elevados y no suele dar odinofagia ni adenopatías.
6. La rubeola se acompaña de un *rash* maculopapular generalizado, sin esplenomegalia y con poca odinofagia.
7. Determinados fármacos como fenitoína, carbamazepina, sulfamidas o minociclina pueden dar cuadros similares que no cursan con odinofagia.



**Fig. 1. Linfocitos activados.** Suelen ser polimorfos de núcleo irregular con cromatina menos compactada, hiperbasofilia citoplasmática y con zona clara perinuclear, con refuerzo periférico.

8. Debe tenerse siempre en cuenta la posibilidad de un linfoma, sobre todo si las adenopatías son duras y fijas y el cuadro no se resuelve<sup>2,10</sup>.

El diagnóstico de laboratorio incluye los siguientes puntos.

#### Detección de anticuerpos heterófilos (prueba de Paul-Bunnell)

La infección primaria induce la actividad de un grupo heterogéneo de anticuerpos circulantes heterófilos (IgM), contra antígenos víricos que presentan una reacción cruzada con antígenos encontrados en hematíes de carnero o caballo. El test rápido para estos anticuerpos (monospot) se usa para el diagnóstico de la MI infecciosa. En la primera semana son negativos en el 25 % de los casos y entre el 5-10 % en la segunda. Una vez que se positivizan pueden permanecer más de un año. En presencia de síntomas, unos anticuerpos heterófilos positivos tienen una sensibilidad y especificidad aproximadas del 85 y 94 % respectivamente<sup>2</sup>.

#### Anticuerpos específicos para el virus de Epstein-Barr

Se recomiendan en pacientes con cuadros atípicos y anticuerpos heterófilos negativos, si sospechamos infección crónica o en las mujeres embarazadas, en las que un síndrome mononucleósido no asociado al VEB puede tener consecuencias fatales. El diagnóstico definitivo se puede hacer por la detección de anticuerpos específicos IgM e IgG contra los antígenos de la cápside vírica (anti-VCA), contra antígenos tempranos (anti-EA) y contra las proteínas del antígeno nuclear (anti-EBNA) (fig. 2). Los anti-VCA están elevados en más del 90 % de las infecciones agudas; los anti-VCA tipo IgM se elevan desde los primeros días de la enfermedad desapareciendo en 4-8 semanas; por el contrario, los anti-VCA IgG de aparición más tardía permanecen elevados de por vida. Los anti-EBNA IgG aparecen 3-4 semanas después de la clínica y persisten para siempre; su presencia durante la fase aguda de un síndrome mononucleósido descarta infección aguda por VEB. Los anti-EA surgen a las 2-4 semanas del inicio de la enfermedad; existen 2 tipos de anti-EA: EA-D, presentes en el 70 % de los pacientes y relacionados con la gravedad y con el carcinoma nasofaríngeo que persisten 3-6 meses; y los EA-R que aparecen en el linfoma de

Burkitt y en los pacientes con enfermedad crónica activa y permanecen positivos entre 2 meses y 3 años<sup>2,6</sup> (tabla 2).

#### Detección del virus de Epstein-Barr

Se puede cultivar el virus procedente del exudado de la orofaringe o de los linfocitos circulantes, pero es complejo y no tiene utilidad en el diagnóstico de la enfermedad aguda. Para la localización de muestras en tejidos se ha utilizado la detección de EBER, mediante hibridación *in situ*. La determinación de carga vírica por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en sangre o en plasma (mejor en plasma acelular) ha demostrado tener su utilidad en el diagnóstico, aunque con cifras muy dispares según los laboratorios; no está recomendada de rutina en pacientes inmunocompetentes. Su utilidad radica en distinguir portadores sanos de pacientes con enfermedades relacionadas con el VEB, en la infección crónica y en el diagnóstico y seguimiento de diversos tumores. Es útil su medición periódica en pacientes trasplantados con riesgo de desarrollar linfomas postrasplante<sup>18,19</sup>.

## Tratamiento

#### Medidas no farmacológicas y tratamiento sintomático

Para los síntomas principales se usa paracetamol o antiinflamatorios no esteroideos. En nuestro medio, no son necesarias medidas especiales para evitar la transmisión, y la reincorporación a la actividad habitual va a depender de la sintomatología del paciente. El reposo obligado no ha demostrado beneficios y se debe adaptar a la tolerancia del paciente. La rotura de bazo es rara y excepcional en pacientes sin esplenomegalia. Suele ocurrir en los primeros 21 días, aunque hay casos comunicados hasta 7 semanas después. En más de la mitad de los casos no existe un antecedente traumático. Se recomienda evitar la práctica deportiva, sobre todo de deportes de contacto, hasta 3-4 semanas después o hasta que el tamaño del bazo se haya normalizado<sup>2</sup>.

#### Tratamiento farmacológico

No existen evidencias sólidas para el uso de esteroides como tratamiento de la mononucleosis no complicada y su uso rutinario no está recomendado<sup>6,19</sup>. Su administración queda restringida a las complicaciones como la obstrucción de la vía aérea, anemia hemolítica, trombocitopenia, hemofagocitosis, afectación de órganos vitales y a veces en casos de prostración muy prolongada. No existen pautas establecidas. Se han usado dosis de inicio de 40-80 mg/día de prednisona o 0,25 mg/kg cada 6 horas de dexametasona, durante 2-3 días con reducción progresiva en 1-2 semanas.

Actualmente disponemos de dos grupos de fármacos con propiedades antivíricas frente al VEB. Los inhibidores de la ADN polimerasa, entre los que destacan aciclovir, ganciclovir, cidofovir y foscarnet, y los que no ejercen su efecto a través de esta vía, como maribavir, del que se tiene muy poca experiencia clínica. Un reciente metaanálisis de 5 estudios aleatorizados ha comprobado la ausencia de beneficio del tratamiento con aciclovir oral o intravenoso en mononucleosis de diversa gravedad<sup>2,19</sup>. Algunas evidencias recientes sugieren que, junto a los corticoides, los antivíricos podrían

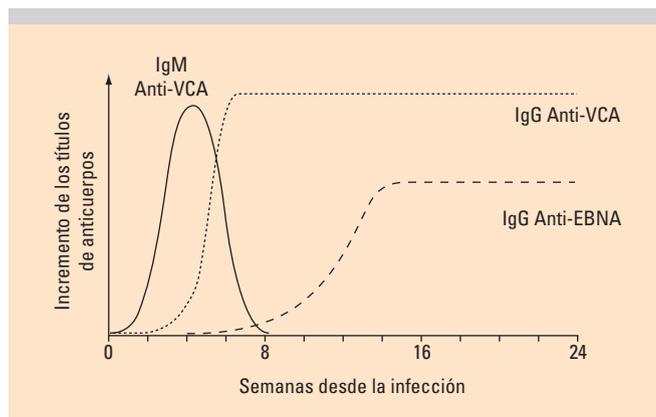


Fig. 2. Evolución de los anticuerpos en la infección por virus de Epstein-Barr.

TABLA 2

**Patrones de anticuerpos en las entidades relacionadas con el virus de Epstein-Barr**

Entidad	IgM anti-VCA	IgG anti-VCA	Anti-EA	Anti-EBNA	Anticuerpos heterófilos
Infección aguda	+	++	±	-	+
Infección pasada	-	+	-	+	±
Infección crónica activa	±	+++	+++	±	-
Linfoma de Burkitt	-	+++	++	+	-
Enfermedad linfoproliferativa post-trasplante	-	++	+	+	-
Carcinoma nasofaríngeo	-	+++	++	+	-

EA: antígeno precoz; EBNA: antígeno nuclear del virus de Epstein-Barr; VCA: antígeno de la cápside viral.

tener beneficios en pacientes inmunocompetentes con infecciones graves por el VEB<sup>20,21</sup>.

### Prevención

Se han desarrollado vacunas utilizando la gp350 o una mezcla de antígenos con el objeto de que sean administradas en áreas de alta incidencia de neoplasias asociadas o en grupos de pacientes de alto riesgo. No está demostrada su eficacia<sup>2</sup>.

## Infección por citomegalovirus

### Concepto y etiopatogenia

La infección por CMV es muy frecuente y de distribución universal. Ocurre a cualquier edad, aunque su pico de incidencia se da en los primeros años de vida. Este virus ha sido cultivado en múltiples localizaciones, por lo que la transmisión puede ocurrir por vía sexual, contacto con saliva u orina, exposición a sangre o restos de tejidos o perinatal. Su prevalencia es variable y depende del nivel socioeconómico, la raza y la localización geográfica. En mayores de 40 años entre el 50-85 % de los adultos han pasado la infección<sup>22</sup>. Los pacientes inmunocompetentes habitualmente no presentan síntomas, aunque el CMV es responsable de al menos el 8 % de los síndromes mononucleósidos. En los pacientes inmunodeprimidos, fundamentalmente en los que tienen un déficit de la inmunidad celular como los trasplantados o los que presentan infección por el VIH, tienen una especial morbilidad. El CMV es la principal causa de infección vírica congénita, estimándose que la infección está presente entre el 0,5-1 % de todos los recién nacidos, de los cuales aproximadamente un 10 % desarrollará síntomas. Es la primera causa infecciosa de sordera neurosensorial y retraso mental<sup>23</sup>. Se ha intentado implicar a este virus en el desarrollo de tumores y enfermedades cardiovasculares.

La infección se puede producir por primoinfección o ser secundaria a la reactivación o reinfección por otra cepa en un paciente ya seropositivo. Como otros herpesvirus, tiene la capacidad de permanecer latente durante años en diversas células que actúan de reservorio (macrófagos, células endoteliales o epiteliales), reactivándose ante determinados estímulos como la inmunodepresión.

Pertenece a la subfamilia de los β-herpesvirus. Está compuesto por una nucleocápside icosaédrica que protege el genoma, una doble cadena de ADN de 235 kb, rodeada por un tegumento que contiene fosfoproteínas altamente inmunogénicas (p65, p150, etc.). Alrededor existe una membrana, una doble capa lipídica, y contiene en su superficie glucoproteínas víricas (gB, gN, gH, etc.), necesarias para la infectividad, entrada del virus en el huésped, así como para su maduración y diseminación<sup>22,24</sup>. Tras la fusión del virus con la célula huésped mediada por la glicoproteína de superficie gB, se produce la entrada por endocitosis. La nucleocápside vírica se transporta al núcleo, donde el ADN del virus se hace circular y comienza su replicación. Al iniciarse esta replicación, se forman en las células infectadas grandes inclusiones nucleares, “imagen en ojo de búho”, distintivas de esta infección. La expresión del genoma vírico, al igual que en otros herpesvirus, sigue un patrón en cascada. Primero los genes “inmediatamente” tempranos (IE) que producen las proteínas responsables de la replicación de cadena de ADN vírico, activando posteriormente a los genes tempranos (E) y tardíos (L). Las proteínas E que codifican los genes tempranos, tienen capacidad reguladora de la síntesis del ADN vírico y la fosforilación de proteínas y participan en la formación de copias de ADN del virus que activan la transcripción y traducción de los genes. Las proteínas L que codifican los genes tardíos son componentes estructurales del virión que ayudan al ensamblaje y salida de las nuevas partículas víricas.

Los IE pueden ser silenciados tras la infección, en determinados tipos celulares, minimizando la expresión de los genes víricos e impidiendo la progresión del ciclo del virus. Bloquean la respuesta inmune del huésped inhibiendo la formación de ARN, la presentación antigénica en la superficie celular y la apoptosis, lo que da lugar a la infección latente. La infección latente se puede reactivar ante determinadas situaciones como la inmunodepresión o en enfermedades críticas. Las células infectadas por CMV también desarrollan partículas envueltas no infecciosas (similares a los viriones, pero sin la doble cadena de ADN del genoma) y cuerpos densos (proteínas tegumentales envueltas, sobre todo p65), cuyo significado no es del todo conocido. El CMV se multiplica en muchos tipos celulares epiteliales, endoteliales, neuronas, musculares lisas, fibroblastos, monocitos y macrófagos.

La inmunidad contra el CMV es tanto humoral como celular. Existen varios anticuerpos dirigidos contra las glicoproteínas víricas (gB y gH) que participan en el bloqueo de

la infección. Se ha demostrado que la gravedad de la primoinfección, en trasplantados seronegativos de donantes seropositivos, se reduce empleando una cepa de la vacuna Towne atenuada o administrando inmunoglobulinas específicas anti-CMV. La respuesta celular T específica está basada en su función de memoria y es estimulada por proteínas víricas como la p 65, p150, glucoproteína gB y diversas proteínas IE.

## Manifestaciones clínicas

### Infección en pacientes inmunocompetentes, historia natural y complicaciones

Es muy frecuente y da lugar a cuadros víricos inespecíficos o síndromes mononucleósidos con anticuerpos heterófilos negativos. Ocurre a cualquier edad, aunque suele darse en adultos jóvenes sexualmente activos, con un periodo de incubación de 20 a 60 días y dura de 2 a 6 semanas. Es la segunda causa de síndrome mononucleósido tras el VEB. La clínica y los hallazgos analíticos son similares a la infección por el VEB, pero la faringitis exudativa, las linfadenopatías y la esplenomegalia son menos frecuentes y llamativas<sup>25</sup>.

Su evolución es benigna y autolimitada, la mayoría de los pacientes se recuperan por completo, aunque pueden permanecer con astenia durante meses. Se describen múltiples complicaciones (1,7-5,2 %) de diversa gravedad<sup>26</sup>. La complicación más frecuente es la afectación gastrointestinal con una mortalidad del 6,2 %. Predomina la colitis, aunque hay casos de esofagitis, duodenitis, ileítis, gastroenteritis y exacerbación de enfermedad inflamatoria intestinal. La segunda complicación en frecuencia es la neurológica: encefalitis, mielitis, meningitis, meningoencefalitis y mielorradiculitis. Mención especial tiene la enfermedad de Guillain-Barré, cuya relación con diversas infecciones es conocida; entre 0,2 y 2,2 por cada 1000 casos de enfermedad por CMV la desarrollan, encontrándose datos de infección reciente por CMV en alrededor del 12-13 % de los pacientes<sup>27</sup>. Otras manifestaciones frecuentes son las hematológicas, destacando la trombopenia sintomática, anemia hemolítica, coagulación intravascular diseminada, cambios mielodisplásicos, pancitopenia y rotura esplélica. Menos frecuentes son la trombosis vascular, la afectación pulmonar (neumonía o neumonitis intersticial), la miocarditis, la pericarditis y la afectación ocular (uveítis, retinitis, endotelitis corneal).

Clásicamente se ha relacionado este virus con la patogénesis de la aterosclerosis en enfermedades cardiovasculares<sup>28</sup>. En los últimos años han surgido publicaciones relacionando a pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con reactivación de la enfermedad por CMV (0-36 %), fundamentalmente en los más graves, sépticos, los que requieren ventilación mecánica o transfusión; esta presencia se ha asociado con estancia más prolongada y mayor mortalidad<sup>29</sup>. Se debate actualmente si tiene relevancia clínica reconocer a estos pacientes, tratarlos o realizar profilaxis<sup>30</sup>.

### Infección congénita y durante el embarazo

En nuestro medio entre un 20-60 % de las mujeres que se quedan embarazadas son seronegativas y susceptibles de desarrollar primoinfección, que ocurre entre el 1-4 % de las

gestantes. El CMV es la causa más frecuente de infección congénita en países desarrollados, considerándose que entre el 0,5-2 % de todos los recién nacidos la padecen. De ellos entre un 5-15 % presentarán enfermedad sintomática y desarrollarán secuelas, fundamentalmente sordera neurosensorial y retraso mental, entre un 25 % de los niños nacidos de madres seronegativas y un 8 % de las seropositivas. La primoinfección conlleva un riesgo mucho mayor de causar infección congénita, con una tasa de transmisión vertical del 30-50 %, siendo esta tasa en las pacientes seropositivas que sufren una reactivación o reinfección del 0,5-3 %<sup>23,31</sup>. La clínica más frecuente de los niños infectados es: petequias, ictericia y hepatoesplenomegalia que aparecen en el 60-80 % de los casos; microcefalia con o sin calcificaciones, retraso en el crecimiento intrauterino y prematuridad que se detectan en el 30-50 % de los casos y, con menos frecuencia, coriorretinitis, hernia inguinal, púrpura o epilepsia. En la analítica suele aparecer elevación de bilirrubina y transaminasas, trombocitopenia, hemólisis y aumento de la proteinorraquia. El pronóstico de los niños gravemente afectados es muy pobre, con una mortalidad entre el 20 % y el 30 % y secuelas muy graves. Habría que hacer el diagnóstico diferencial con sífilis, rubeola, toxoplasmosis, infecciones por herpes o enterovirus e infecciones bacterianas. A pesar de haber nacido asintomáticos, los niños que han contraído la infección pueden desarrollar secuelas psicomotoras, auditivas u oculares en el futuro (5-15 %).

La transmisión a través del canal del parto por presencia del CMV en el cérvix uterino y por la lactancia (tasa de transmisión entre 40-60 %) dan lugar a la infección perinatal, que suele ser asintomática, pero puede causar que el recién nacido no gane peso o presente adenopatías, hepatitis, anemia, *rash* y linfocitosis atípica.

### Infección en pacientes inmunodeprimidos

El CMV es la principal causa de infección vírica en los pacientes trasplantados y se da con frecuencia en otros inmunodeprimidos, los pacientes con infección por el VIH y los que reciben inmunosupresores, fundamentalmente potentes supresores de la inmunidad celular T.

La gravedad y forma de presentación es muy variable en función del grado y tipo de inmunodepresión, así como del órgano trasplantado. Aunque la infección por CMV puede ser transmitida por el órgano trasplantado, lo habitual es que se deba a una reactivación en el receptor.

### Infección por citomegalovirus en los trasplantados de órganos sólidos.

Entre un 30-80 % de los pacientes trasplantados desarrollarán una enfermedad por CMV en ausencia de profilaxis. La mayoría acontece entre el primer y cuarto mes tras el trasplante. La enfermedad ocurre por afectación directa por el virus o indirectamente por un aumento de la inflamación y la alteración de la inmunidad. Esto último favorece el rechazo, la disfunción crónica del injerto, las sobreinfecciones, el desarrollo de la enfermedad linfoproliferativa postrasplante y una aterosclerosis acelerada.

Existe un síndrome por CMV con fiebre, artromialgias, astenia, anorexia con leucopenia, trombopenia y linfocitosis atípica y una enfermedad invasiva tisular en la que es fre-

cuenta la afectación del injerto trasplantado, aunque puede verse afectado cualquier órgano (hepatitis, colitis, neumonitis, esofagitis, retinitis, etc.). La frecuencia de esta enfermedad va a depender del tipo de trasplante, factores de riesgo y estrategia de prevención utilizada: a) es un factor de riesgo mayor ser receptor seronegativo que recibe un órgano seropositivo, si el receptor y el donante son seronegativos el riesgo de infección es menor del 10 %; b) en función del tipo de órgano, es más frecuente en trasplantes múltiples y en trasplantes de páncreas, pulmón o intestino que de riñón, corazón o hígado, pues la cantidad de tejido linfoide y macrófagos es mayor y la inmunosupresión más intensa; c) algunos inmunosupresores como la altas dosis de corticoides, azatioprina, micofenolato y agentes antilinfocitos T (globulina antilinfocítica o antitimocítica y anticuerpos antilinfocitos como el anti-CD3) presentan mayor riesgo y d) otros factores de riesgo son la reactivación de otros herpesvirus, donante mayor de 60 años, trasplante de cadáver, receptor mujer o de elevada edad, retrasplante, necesidad de transfusiones, incidencias intraoperatorias y algunos factores genéticos como déficits del complemento y polimorfismos 2 y 4 del receptor *toll-like*<sup>32</sup>.

**Infección en trasplantados de precursores hematopoyéticos.** El riesgo es mayor en el trasplante alogénico y el mecanismo más frecuente es la reactivación vírica. La neumonía por CMV es la causa infecciosa que con más frecuencia compromete la vida en estos pacientes. Suele darse en los primeros 120 días, presentándose como una neumonía intersticial que, en ocasiones, presenta opacidades nodulares y se desarrolla de forma rápida, progresando a insuficiencia respiratoria que frecuentemente requiere ventilación asistida. La mortalidad es elevada, por encima del 80 %, reduciendo la profilaxis el riesgo de esta enfermedad. La infección por CMV en estos pacientes indirectamente favorece la mielosupresión, la enfermedad injerto contra huésped y sobreinfecciones bacterianas y fúngicas<sup>33</sup>.

**Infección en el paciente con infección por el VIH.** Es un patógeno importante en pacientes con enfermedad avanzada por infección por el VIH, fundamentalmente en aquellos cuyos CD4 están por debajo de 100/mm<sup>3</sup>. Con los nuevos tratamientos de alta eficacia, la incidencia ha disminuido drásticamente, aunque en las primeras semanas del inicio de estos tratamientos puede exacerbarse la retinitis debido al síndrome de reconstitución inmune. La retinitis es la afectación más frecuente y su importancia deriva del elevado riesgo de pérdida de visión. Suele ser necrosante con áreas de la retina opacificada de color blanco-amarillento y zonas de hemorragia con un borde granular o difuso. El inicio es unilateral en dos tercios de los casos. La segunda afectación en frecuencia es la gastrointestinal: predomina la colitis con diarrea ocasionalmente sanguinolenta y dolor abdominal tipo cólico. Se afecta más el colon derecho, observándose una mucosa friable con úlceras de 0,5-1 cm, áreas eritematosas difusas y hemorragias submucosas; otras afectaciones digestivas son las de estómago o esófago. La afectación neurológica puede cursar como polirradiculomielitis, iniciada con dolor en la espalda con irradiación radicular que progresa hacia una pa-

rálisis flácida con afectación esfinteriana. Otras alteraciones neurológicas son la encefalitis y ventriculoencefalitis, la mononeuritis múltiple y la neuropatía periférica dolorosa.

## Diagnóstico

Se debe sospechar la infección por CMV en pacientes inmunocompetentes que desarrollan un síndrome mononucleósido con escasas manifestaciones faríngeas y adenopatías. Hay que descartarla en niños de madres seronegativas que desarrollan esta enfermedad durante la gestación, en cuadros febriles en los primeros meses postrasplante de órgano sólido, fundamentalmente si el receptor es seronegativo, y ante neumonías intersticiales o reticulonodulares en los primeros meses de un trasplante de médula, así como ante retinitis, cuadros gastrointestinales y encefalitis o radiculitis en enfermos con infección por el VIH con inmunodepresión grave.

El diagnóstico de laboratorio se basa en el aislamiento del virus, la detección de sus antígenos o su ADN o la serología son necesarias. En función del tipo de paciente, utilizaremos una estrategia diagnóstica distinta que especificamos en la tabla 3<sup>34</sup>.

La serología, fundamentalmente por ELISA, se usa para el diagnóstico de primoinfección en inmunocompetentes y para valorar la inmunización previa en mujeres embarazadas y pacientes que van a ser sometidos a un trasplante (donante y receptor). Los anticuerpos tipo IgM aparecen en las primeras dos semanas y pueden persistir elevados durante meses, incrementándose ocasionalmente durante las reactivaciones. Los anticuerpos tipo Ig G se elevan a partir de la segunda o tercera semana de la infección y permanecen positivos durante toda la vida. En los inmunodeprimidos la serología no es un buen marcador de infección activa, ya que puede no existir incremento de los títulos de anticuerpos durante la reactivación. En las pacientes embarazadas, en las que es crucial el diagnóstico de una infección aguda, la determinación de IgM puede confundir, pues su positividad, al poder persistir durante meses, no garantiza que la infección sea reciente. En estos casos se utilizan los test de avidez de IgG: hay 2 tipos de anticuerpos anti-CMV tipo IgG, los de baja/moderada avidez (que se detectan en las primeras semanas de la infección) y los de alta avidez (que se detectan en fases más avanzadas) y que permiten distinguir si se trata de un proceso reciente y tomar las decisiones adecuadas<sup>35</sup>.

Para el aislamiento del virus en cultivos celulares se ha utilizado el cultivo en fibroblastos, con el objeto de detectar los típicos efectos citopáticos tras 1-6 semanas de inoculación; su detección no confirma la actividad, sobre todo en inmunodeprimidos, lo que junto a la lentitud del proceso limita esta técnica. Más rápido es el *shell vial* o cultivo por centrifugación/amplificación que permite la detección por inmunofluorescencia de los antígenos tempranos víricos a las 16 horas de la incubación; tiene una sensibilidad del 80 % en biopsias y muestra de lavado broncoalveolar y del 50 % en sangre.

La detección de antígenos con un anticuerpo monoclonal contra la proteína p65 que se eleva desde las primeras horas se ha usado con éxito, sobre todo en inmunodeprimidos, y proporciona datos en 24 horas. Esta medida directa de

TABLA 3

**Estrategia diagnóstica en la infección por citomegalovirus**

Tipo de Infección	Determinación realizada
Infección en inmunocompetentes	Serología clásica (IgM e IgG) Antigenemia p65 (S: 90 y E: 96 %)
Infección materna	En la semanas 6-20 de gestación Seroconversión Test de avidez Ig G específica (baja/moderada) + detección de IgM específica <i>immunoblot</i>
Infección fetal	Semana 21-22 de gestación Determinación en líquido amniótico de CMV por cultivo viral (S 70-80 %) o por PCR (S 90-100 %) Pruebas de imagen (ECO patológica en el 48 %/RMN)
Infección neonatal	En las primeras 2-3 semanas <i>shell-vial</i> Determinación de PCR en orina, sangre o saliva (S > 90 % y E > 95 %) IgM específica
Infección en trasplantados de órgano sólido	El diagnóstico definitivo requiere de una clínica, analítica y pruebas complementarias compatibles, junto con la detección del CMV en una muestra adecuada por cultivo, histopatología, inmunohistoquímica o hibridación <i>in situ</i> PCR y antigenemia p65 adecuadas para la profilaxis y valorar respuesta al tratamiento. PCR de elección en retinitis y afectación del sistema nervioso central
Infección en trasplantados de células hematopoyéticas	PCR y antigenemia p65 adecuadas en la monitorización Su manifestación principal, la neumonía, requiere clínica y radiografía compatible junto con la detección del virus en lavado broncoalveolar o biopsia
Infección por el VIH	Relación entre la antigenemia p65 y la PCR cuantitativa, con el desarrollo de enfermedad. Ag p65 en LCR para la polirradiculitis. p67 mRNA NASBA (alta especificidad y valor predictivo positivo)

CMV: citomegalovirus; LCR: líquido cefalorraquídeo; NASBA: amplificación isotérmica de ácidos nucleicos; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; RMN: resonancia magnética nuclear.

la presencia del CMV da resultados cualitativos y cuantitativos que se correlacionan con la viremia y la gravedad. Puede dar falsos negativos en pacientes neutropénicos.

El empleo de la PCR basada en la amplificación de ácidos nucleicos (ADN), fundamentalmente de los genes IE y L, se ha convertido en la técnica más ampliamente usada para el diagnóstico de esta infección en inmunodeprimidos. Se puede realizar en cualquier tejido o fluido. Las técnicas cuantitativas permiten detectar elevaciones en pacientes de riesgo, seleccionar enfermos para realizar profilaxis y monitorizar la respuesta al tratamiento. Es más sensible que la antigenemia y está relegando a esta a un segundo plano.

En muestras de tejidos o fluidos se emplea la inmunohistoquímica con anticuerpos contra los antígenos tempranos del CMV. Es una técnica más sensible que las muestras histopatológicas normales y muy específica, pero compleja y que requiere un personal experimentado.

## Tratamiento

En raras ocasiones la enfermedad precisa tratamiento en inmunocompetentes, salvo cuando se presentan complicaciones. Los inmunodeprimidos y lactantes con afectación del sistema nervioso central o enfermedad sintomática se deben tratar. Las pautas y duración del tratamiento y la profilaxis son variables, dependiendo del paciente y del tipo de afectación.

Los fármacos utilizados son ganciclovir y la profármaco oral valganciclovir (biodisponibilidad del 60 %). Son análogos de nucleósidos que deben ser convertidos en metabolitos activos por la quinasa UL97 viral. Su forma activa inhibe la ADN polimerasa. Ganciclovir se administra por vía intrave-

nosa en dosis de 5 mg/kg dos veces al día, y sus principales efectos adversos son la mielo y la neurotoxicidad. Se elimina por vía renal y se ajusta la dosis en función del aclaramiento de creatinina. Valganciclovir se administra por vía oral, en dosis de 900 mg/12 horas; también se ajusta según la función renal y sus efectos adversos más frecuentes son molestias digestivas (dolor abdominal, diarrea, náuseas), cefalea y mielo-toxicidad<sup>36</sup>.

Foscarnet no precisa de la fosforilación por la UL97 para inhibir la ADN polimerasa. Es un fármaco de mayor toxicidad, por lo que su uso se restringe a los casos de resistencia a ganciclovir. En la práctica clínica hay que sospechar el desarrollo de resistencias a ganciclovir en los pacientes que, realizando un tratamiento correcto tras 2 semanas, no mejoran y mantienen o elevan la viremia<sup>37</sup>. Foscarnet se administra por vía intravenosa, requiriendo hidratación intensa y monitorización de la función renal e iónica. Su dosis es de 60 mg/kg/8 horas o 90 mg/kg/12 horas, siendo sus efectos adversos más frecuentes la nefrotoxicidad, alteraciones iónicas (hipomagnesemia, hipocalcemia e hipopotasemia), náuseas, disuria, úlceras genitales y parestesias.

Cidofovir es un análogo nucleósido de la citosina que tampoco requiere fosforilación para ser activo frente a la ADN polimerasa. Se utiliza en casos de resistencia a ganciclovir, aunque puede tener resistencias cruzadas, y en tratamientos de rescate en dosis semanales de 5 mg/kg. Su toxicidad principal es renal, pudiendo causar una necrosis tubular irreversible que se previene con abundante hidratación, ajuste de dosis y probenecid.

En los últimos años han surgido y se están investigando nuevos antivíricos con distintos mecanismos de acción: CMX-001, letermovir, ciclopropavir, formivirsén o maribavir que es con el que hay más experiencia clínica<sup>36,38,39</sup>.

### Otras terapias

En la retinitis, se aumenta la efectividad con los implantes intraoculares de ganciclovir. La inmunoglobulina específica anti-CMV, además de su uso profiláctico, se utiliza en enfermos graves, sobre todo en la neumonía por CMV en trasplantados medulares. La inmunoterapia adoptiva, que transfiere linfocitos T específicos frente a CMV, está en estudio en caso de infección persistente o refractaria. Algunos inmunosupresores como sirolimus y everolimus han mostrado menor incidencia de enfermedad en trasplantados tratados con ellos.

### Recomendaciones específicas, criterios de respuesta y estrategias de sustitución

En enfermos inmunocompetentes con complicaciones o en enfermos inmunodeprimidos con enfermedad leve y moderada se inicia el tratamiento con valganciclovir oral o ganciclovir intravenoso. En los pacientes graves con enfermedad potencialmente mortal o intolerancia oral se usa ganciclovir intravenoso; una vez que se produce la mejoría se pasa a terapia oral. Durante su uso se monitoriza la función renal ajustando las dosis. Se intenta, sin embargo, mantener la dosis ante la aparición de mielotoxicidad, disminuyendo otros fármacos y considerando el uso de factores estimulantes de colonias.

La duración óptima del tratamiento es variable: se individualiza en función de la clínica y de la evolución virológica, aunque nunca debe ser menor de dos semanas. Se deben realizar determinaciones semanales de antigenemia (pp65) o preferentemente de carga vírica mediante PCR. Se suspende el tratamiento cuando estas determinaciones son negativas; en enfermos de alto riesgo se debe confirmar con 2 determinaciones negativas espaciadas una semana. En caso de fracaso terapéutico, habrá que considerar que se trate de una resistencia al tratamiento.

Una vez se concluye el tratamiento, se puede realizar una profilaxis secundaria con 900 mg diarios de valganciclovir para prevenir la recurrencias, sobre todo en pacientes de alto riesgo: pacientes seronegativos al inicio de la enfermedad, receptores de órganos procedentes de cadáver, persistencia de la viremia en el momento del inicio de la profilaxis, enfermedad multiorgánica e incremento de la inmunosupresión. Esta profilaxis es variable y dura entre 1 y 3 meses, prolongándose en determinados casos. En casos de infección por el VIH se mantiene hasta que se produce la recuperación inmune (elevación por encima de 100 CD4/mm<sup>3</sup>).

### Prevención

La prevención es compleja al ser un virus de distribución universal y cuya infección es frecuente.

### Medidas de protección personal

Las mujeres embarazadas que sean seronegativas deben tener precauciones, como no besar niños cerca de la boca, usar guantes o un cuidadoso lavado de manos si limpian secreciones o cambian pañales y no compartir con ellos los utensilios para comer o beber. Evitar el contacto íntimo si su pareja contrae una infección por CMV.

### Hemoderivados y órganos trasplantados

Los hemoderivados que se transfunden a recién nacidos, embarazadas e inmunodeprimidos deberían ser seronegativos o leucorreducidos. Si es posible, ante receptores de trasplante seronegativos, lo ideal es elegir donantes seronegativos.

La inmunoglobulina o hiperinmunoglobulina frente a CMV se utiliza en determinados trasplantes de riesgo en pacientes seronegativos y para prevenir la infección congénita en madres que adquieren la infección.

El uso de antivíricos, fundamentalmente valganciclovir, en los primeros 3-6 meses de los trasplantes, está cada vez más extendido y ha demostrado su utilidad<sup>40</sup>. Su indicación, dosis y duración depende del huésped, tipo de inmunosupresión y características del trasplante. Existen 2 opciones, la universal que se hace en todos los pacientes o la dirigida *preemptive therapy*, en la que se realiza un seguimiento de la carga vírica o la viremia, actuando en función de sus modificaciones. Es debatido su uso en el VIH con CD4 inferiores a 50/mm<sup>3</sup>.

En los últimos años se han desarrollado varios tipos de vacunas con la idea de reducir no solo las consecuencias de la infección primaria, sino también la gravedad y frecuencia de la reactivación o reinfección en pacientes de riesgo (embarazadas y receptores de trasplantes seronegativos). La vacuna de virus atenuados con cepa Towne ha demostrado disminuir la gravedad de la enfermedad por CMV en receptores seronegativos de un trasplante renal de donante seropositivo, pero no previene la primoinfección. La vacuna recombinante gB administrada junto al adyuvante MF59 ha demostrado que protege de la primoinfección en la mitad de los vacunados. Otras vacunas son la ADN bivalente gB/pp65 que es capaz de inducir inmunidad, las que incluyen antígenos gH/gL UL128, 130 y 131, la vacuna ADN que usa un tipo salvaje del gen UL130 y las vacunas de péptidos UL 130 y 131<sup>31,32</sup>.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
- ✓ Ensayo clínico controlado
- ✓ Epidemiología
- ✓ Artículo de revisión
- ✓ Guía de práctica clínica

1. Thompson MP, Kurzrock R. Epstein-Barr virus and cancer. *Clin Cancer Res*. 2004;10:803-21.
2. ●● Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious mononucleosis. *N Engl J Med*. 2010;362:1993-2000.
3. ● Ebell MH. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *Am Fam Physician*. 2004;70:1279-87.
4. Takeuchi K, Tanaka-Taya K, Kazuyama Y, Ito YM, Hashimoto S, Fukayama M, et al. Prevalence of Epstein-Barr virus in Japan: trends and future prediction. *Pathol Int*. 2006;56:112-6.
5. Morris MC, Edmunds WJ. The changing epidemiology of infectious mononucleosis? *J Infect*. 2002;45:107-9.
6. ● Johannsen EC, Kaye KM. Epstein-Barr (infectious mononucleosis, Epstein-Barr virus-associated malignant diseases, and other dis-

- eases). En: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editors. **Mandell, Douglas and Bennett's Principle and practice of infectious diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010. p. 1989-2010.**
7. Crawford DH, Macsween KF, Higgins CD, Thomas R, McAulay K, Williams H, et al. A cohort study among university students: identification of risk factors for Epstein-Barr virus seroconversion and infectious mononucleosis. *Clin Infect Dis.* 2006;43:276-82.
  8. Thorley-Lawson DA, Gross A. Persistence of the Epstein-Barr virus and the origins of associated lymphomas. *N Engl J Med.* 2004;350:1328-37.
  9. Chovel-Sella A, Ben Tov A, Lahav E, Mor O, Rudich H, Paret G, et al. Incidence of rash after amoxicillin treatment in children with infectious mononucleosis. *Pediatrics.* 2013;131:e1424-7.
  10. Epstein Barr virus, including infectious mononucleosis. En: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. **Harrison's Principles of Internal Medicine. 18<sup>th</sup> ed. USA: McGraw-Hill; 2012.** Disponible en: [accessmedicine.com/content.aspx?aid=9151782](http://accessmedicine.com/content.aspx?aid=9151782)
  11. Macsween KF, Higgins CD, McAulay KA, Williams H, Harrison N, Swerdlow AJ, et al. Infectious mononucleosis in university students in the United Kingdom: evaluation of the clinical features and consequences of the disease. *Clin Infect Dis.* 2010;50:699-706.
  12. Maakaroun NR, Moanna A, Jacob JT, Albrecht H. Viral infections associated with haemophagocytic syndrome. *Rev Med Virol* 2010; 20: 93-105.
  13. Booth C, Gilmour KC, Veys P, Gennery AR, Slatter MA, Chapel H, et al. X-linked lymphoproliferative disease due to SAP/SH2D1A deficiency: a multicenter study on the manifestations, management and outcome of the disease. *Blood.* 2011;117:53-62.
  14. Dunleavy K, Roschewski M, Wilson WH. Lymphomatoid granulomatosis and other Epstein-Barr virus associated lymphoproliferative processes. *Curr Hematol Malig Rep.* 2012;7:208-15.
  15. Moormann AM, Snider CJ, Chelimo K. The company malaria keeps: how co-infection with Epstein-Barr virus leads to endemic Burkitt lymphoma. *Curr Opin Infect Dis.* 2011;24:435-41.
  16. Wei WI, Sham JS. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet.* 2005;365:2041-54.
  17. Lossius A, Johansen JN, Torkildsen Ø, Vartdal F, Holmøy T. Epstein-Barr virus in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and multiple sclerosis—association and causation. *Viruses.* 2012;4:3701-30.
  18. Gulley ML, Tang W. Laboratory assays for Epstein-Barr virus-related disease. *J Mol Diagn.* 2008;10:279-92.
  19. ● **Vouloumanou EK, Rafailidis PI, Falagas ME. Current diagnosis and management of infectious mononucleosis. *Curr Opin Hematol.* 2012;19:14-20.**
  20. Hussain RS, Hussain NA. Ataxia and encephalitis in a young adult with EBV mononucleosis: a case report. *Case Rep Neurol Med.* 2013. Disponible en: [dx.doi.org/10.1155/2013/516325](http://dx.doi.org/10.1155/2013/516325).
  21. Rafailidis PI, Mavros MN, Kapaskelis A, Falagas ME. Antiviral treatment for severe EBV infections in apparently immunocompetent patients. *J Clin Virol.* 2010;49:151-7.
  22. Tomtishen JP 3rd. Human cytomegalovirus tegument proteins (pp65, pp71, pp150, pp28). *Virology.* 2012;9:22. Disponible en: [www.virologyj.com/content/9/1/22](http://www.virologyj.com/content/9/1/22)
  23. Benoist G, Leruez-Ville M, Magny JF, Jacquemard F, Salomon LJ, Ville Y. Management of pregnancies with confirmed cytomegalovirus fetal infection. *Fetal Diagn Ther.* 2013;33:203-14.
  24. ● **Crumpacker CS II, Zhang JL. Cytomegalovirus. En: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas and Bennett's Principle and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010. p. 1971-87.**
  25. Klemola E, Von Essen R, Henle G, Henle W. Infectious-mononucleosis-like disease with negative heterophil agglutination test. Clinical features in relation to Epstein-Barr virus and cytomegalovirus antibodies. *J Infect Dis.* 1970;121:608-14.
  26. Rafailidis PI, Mourtzoukou EG, Varbobitis IC, Falagas ME. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. *Virology.* 2008;5: 47. Disponible en: [www.virologyj.com/content/5/1/47](http://www.virologyj.com/content/5/1/47).
  27. Lunn M, Hughes R. The relationship between cytomegalovirus infection and Guillain-Barré syndrome. *Clin Infect Dis.* 2011;52: 845-7.
  28. Rosenfeld ME, Campbell LA. Pathogens and atherosclerosis: update on the potential contribution of multiple infectious organisms to the pathogenesis of atherosclerosis. *Thromb Haemost.* 2011;106:858-67.
  29. Osawa R, Singh N. Cytomegalovirus infection in critically ill patients: a systematic review. *Crit Care.* 2009;13: R68. Disponible en: [ccforum.com/content/13/3/R68](http://ccforum.com/content/13/3/R68)
  30. Jain M, Duggal S, Chugh TD. Cytomegalovirus infection in non-immunosuppressed critically ill patients. *J Infect Dev Ctries.* 2011;5:571-9.
  31. Adler SP. Immunization to prevent congenital cytomegalovirus infection. *Br Med J.* 2013;107:57-68.
  32. Aguado JM, Navarro D, San Juan R, Castón JJ. Cytomegalovirus infection in solid organ transplantation. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30Suppl2:57-62.
  33. Ariza-Heredia EJ, Neshler L, Chemaly RF. Cytomegalovirus diseases after hematopoietic stem cell transplantation: a mini-review. *Cancer Lett.* 2014;342(1):1-8.
  34. Ross SA, Novak Z, Pati S, Boppana SB. Overview of the diagnosis of cytomegalovirus infection. *Infect Disord Drug Targets.* 2011;11:466-74.
  35. Enders G, Daiminger A, Bäder U, Exler S, Schimpf Y, Enders M. The value of CMV IgG avidity and immunoblot for timing the onset of primary CMV infection in pregnancy. *J Clin Virol.* 2013;56:102-7.
  36. ● **Santos Luna F, Carratalá J. Tratamiento de la enfermedad por citomegalovirus. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29Suppl6:65-9.**
  37. de la Torre-Cisneros J, Fariñas MC, Castón JJ, Aguado JM, Cantisán S, Carratalá J, et al. GESTRA-SEIMC/REIPI recommendations for the management of cytomegalovirus infection in solid-organ transplant patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29 735-58.
  38. Avery RK, Marty FM, Strasfeld L, Lee I, Arrieta A, Chou S, et al. Oral maribavir for treatment of refractory or resistant cytomegalovirus infections in transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2010;12:489-96.
  39. Härter G, Michel D. Antiviral treatment of cytomegalovirus infection: an update. *Expert Opin Pharmacother.* 2012;13:6237.
  40. Hodson E, Barclay P, Craig J, Jones C, Kable K, Strippoli G, et al. Antiviral medication for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(2):CD005129.