

XXVI INFECCIONES POR HERPESVIRUS

DR. MARTIN S. HIRSCH

Herpesvirus humanos y animales

El grupo de los herpesvirus está compuesto de por lo menos ocho virus humanos y múltiples virus animales. Los herpesvirus humanos incluyen el herpes simple tipo 1 y 2 (VHS-1 y VHS-2), varicela-zoster (VVZ), citomegalovirus (CMV), Epstein-Barr (VHB) y herpesvirus humanos tipo 6 (HVH-6) y 7 (HVH-7). El herpesvirus asociado a sarcoma de Kaposi (HVSK) o herpesvirus humano tipo 8 (HVH-8) se encuentra en el sarcoma de Kaposi (SK) y en las cavidades formadas por tejido de linfoma de los pacientes con SIDA.

Todos los herpesvirus humanos tienen un tamaño y una morfología similares y se caracterizan por un núcleo con ADN de doble cadena que mide de 30 a 60 nm de diámetro, una nucleocáspide que mide de 95 a 100 nm con simetría icosaédrica, y una envoltura lipoproteica con proyecciones glucoproteicas que tienen un diámetro de 120 a 250 nm. Todos los herpesvirus humanos se replican principalmente en el núcleo celular y adquieren la envoltura al atravesar la membrana nuclear.

Los herpesvirus humanos comparten las propiedades de latencia y reactivación. Todos los miembros del grupo pueden producir infecciones líticas productivas en las que la célula parasitada muere, o infecciones no productivas, en las que al ADN viral persiste sin que ocurra replicación completa, y la célula parasitada subsiste. Después de una infección lítica aguda, los herpesvirus permanecen en el huésped en forma latente por muchos años; las reactivaciones periódicas van seguidas de infecciones líticas productivas. Los sitios de latencia varían: el virus herpes simple (VHS) y el VVZ persisten en las células ganglionares neurales, el VEB en las células B y el CMV parece permanecer latente en muchos tipos de células. Los sitios de latencia para los HVH-6 y HVH-7 no se han identificado, aunque ambos se han detectado en las glándulas salivales.

Todos los herpesvirus humanos tienen distribución mundial [*ver el cuadro Información sobre Herpesvirus en Internet*]. En la actualidad se realizan esfuerzos considerables en busca de vacunas y agentes antivirales activos contra los herpesvirus.

Virus del herpes simple

El VHS-1 y el VHS-2 pueden distinguirse entre sí por varias características, incluyendo sus

comportamientos clínico y epidemiológico, su antigenicidad, la composición basal del ADN, las características biológicas y la sensibilidad a diferentes agentes físicos y químicos.¹ Los recientes avances en biología molecular han demostrado que el VHS-1 y el VHS-2 comparten algunos antígenos (v.gr., glucoproteína B) pero difieren en otros (v.gr., glucoproteína G). El análisis con restricción enzimática del ADN del VHS, o huella digital, se usa para identificar cepas individuales.

Información sobre herpesvirus en Internet

General

- <http://www.newsfile.com/xlp.htm>
- Seminario sobre herpesvirus
- <http://www.cdc.gov/nchstp/dstd/STD98TG.HTM>
- Guías para el tratamiento de las enfermedades de transmisión sexual 1998
 - <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00033534.htm>
- Prácticas de control de infecciones recomendadas para dentistas
 - <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00001053.htm>
- Perspectivas en la prevención de enfermedades y promoción de salud: preservativos para prevenir enfermedades de transmisión sexual
 - <http://www.cdc.gov/od/owh/whstd.htm>
- Oficina de salud en la mujer: enfermedades de transmisión sexual
 - <http://www.cdc.gov/ncidod/focus/v016nol/dvrd.htm>
- NCID: DVRD inicia la vigilancia de las infecciones por herpesvirus resistentes a aciclovir
 - <http://www.nci.nih.gov/intra/dcs/HAMB/cidofovir.htm>
- Cidofovir

VHS

- http://www.cdc.gov/nchstp/dstd/Genital_Herpes_facts.htm
- Información para el paciente con herpes genital
- http://www.cdc.gov/epo/mmwr/other/case_def/gen_h97.html
- Definición de casos: herpes genital

VVZ

- <http://www.cdc.gov/niv/manual/varicell.htm>
- Varicela
- <http://www.cdc.gov/epo/mmwr/preview/mmwrhtml/000022690.htm>
- Recomendaciones del ACIP: inmunoglobulina varicela-zoster para la varicela
 - <http://www.cdc.gov/od/oc/media/fact/chickenp.htm>
- Datos sobre la varicela de la Oficina de Comunicaciones de los CDC, División de Relaciones con los medios
 - <http://www.cdc.gov/nip/clinqa/var.htm>
- Preguntas frecuentes sobre varicela y vacuna contra varicela
 - <http://www.cdc.gov/nip/genqa/varicqa.htm>
- Información sobre varicela para pacientes
 - <http://www.cdc.gov/epo/mmwr/preview/rr4511.html>
- Recomendaciones y reportes - junio 27, 1996/vol.45/No.RR
- 11.Vista preliminar (Primer reporte del Comité de Orientación sobre Prácticas de Inmunización [ACIP] para uso de la vacuna de virus vivos atenuados contra la varicela)

CMV

- http://www.cdc.gov/nchstp/hiv_aids/pubs/brochure/oi_cmv.htm
- División de folletos sobre VIH/SIDA (DHAP): Citomegalovirus (CMV) y tú
 - http://www.cdc.gov/nchstp/hiv_aids/hivinfo/vfax/362302.htm

- Información sobre SIDA: infección por citomegalovirus (CMV) y grupos de alto riesgo

Herpesvirus simianos

- <http://www.cdc.gov/epo/mmwr/preview/mmwrhtml/00015936.htm>
- Lineamientos para la prevención de la infección por herpesvirus simianos (virus B)

EPIDEMIOLOGIA

Los seres humanos somos el único reservorio natural conocido del VHS, aunque algunos animales de experimentación pueden infectarse con facilidad. La infección primaria por VHS-1 ocurre sobre todo en la infancia, mientras que la infección por VHS-2 se presenta en adolescentes y adultos jóvenes activos sexualmente. En los Estados Unidos la prevalencia de anticuerpos específicos para VHS-2 se incrementa de menos del 6 por ciento en jóvenes menores de 19 años a más del 25 por ciento en las personas mayores de 30 años.² Los cambios en la prevalencia en grupos de mayor edad son insignificantes. La tasa de infección se relaciona con la raza (la incidencia de infecciones es mayor en los afroamericanos que en los blancos) y con el género (se infectan más mujeres que hombres).² La frecuencia de contacto sexual con diferentes parejas se correlaciona muy bien con la posibilidad de infección por VHS-2. En los Estados Unidos los cambios en las costumbres sexuales han causado un aumento en la seroprevalencia de infección por VHS-2 ajustada por edad que es 30 por ciento mayor a la de los años 70; en la actualidad se detecta VHS-2 en uno de cada cinco individuos mayores de 12 años de edad.² La prevalencia de anticuerpos contra VHS-1 en diferentes poblaciones varía de 30 a 100 por ciento.

El principal mecanismo de transmisión es el contacto directo con las secreciones infectadas. El VHS-1 se transmite por vía oral, mientras que el VHS-2 por vía genital. Aunque los títulos virales son más altos cuando existen lesiones activas, también es frecuente la excreción viral en pacientes infectados asintomáticos. Por lo tanto, la transmisión viral ocurre con frecuencia aún en ausencia de lesiones. La deseminación de la infección por contacto con secreciones orales constituye un riesgo profesional para dentistas y personal de inhaloterapia, por lo que se recomienda que utilicen guantes al tocar la boca de los enfermos. También ocurre autoinoculación hacia otros sitios de la piel no infectada, fenómeno que es más frecuente con el VHS-2 que con el VHS-1. Los fomites, incluyendo los inodoros y las toallas, no son formas importantes de transmisión. El VHS-2 se transmite con más facilidad de hombres a mujeres que de mujeres a hombres.

La recurrencia es un fenómeno común tanto para el VHS-1 como para el VHS-2 y por lo común se produce por reactivación endógena. En los Estados Unidos, las recurrencias labiales o periorales se presentan en el 20 a 40 por ciento de la población. Los factores que las precipitan van desde la luz solar, el viento, traumatismos locales, fiebre, menstruaciones, hasta tensiones emotivas. El herpes ocular representa alrededor del 5 por ciento del total de consulta de pacientes que acuden a las clínicas

oftalmológicas; del 25 al 50 por ciento de las infecciones oculares por VHS recurren en los primeros 2 años. De todos los casos primarios de herpes genital que se observan anualmente en los Estados Unidos, el 60 a 80 por ciento tendrá recurrencias. Aunque la mayoría de las recurrencias genitales son producto de reactivación, también es posible la reinfección exógena.

PATOGENIA

Después de la replicación inicial del virus en las células epiteliales, se desarrolla una reacción inflamatoria local con citólisis, produciéndose la lesión característica, una vesícula superficial sobre una base inflamatoria. Están presentes células multinucleadas y cuerpos de inclusión de Cowdry tipo A. Después hay diseminación a los linfáticos locales y viremia, que dependen del estado inmunitario del huésped. La viremia ha podido demostrarse en niños desnutridos, en adultos con deficiencia de inmunidad mediada por células T y, ocasionalmente, en individuos inmunocompetentes.

Después de la infección inicial los virus alcanzan las células ganglionares nerviosas a través de sus ramas sensitivas y allí se desarrolla la infección latente. El ADN viral persiste en una forma que no ha podido determinarse con precisión, y se reactiva bajo ciertos estímulos. Después de una reactivación el virus recorre el camino inverso hacia la periferia, siguiendo los nervios sensitivos. Una vez que alcanza los sitios cutáneos el virus se disemina de célula a célula, hasta que el sistema inmunológico del huésped limita la diseminación. En la respuesta del huésped al VHS intervienen varios mecanismos, incluyendo citotoxicidad por células T y células asesinas naturales, activación de macrófagos, producción de anticuerpos y producción de interferón.

SINDROMES CLINICOS

Herpes oral-labial

En pacientes menores de 5 años la infección primaria por VHS-1 cursa a menudo asintomática; cuando se manifiesta, lo hace en forma de gingivostomatitis o faringitis. Después de un periodo de incubación de 2 a 12 días se presenta fiebre y ardor faríngeo. Sobre la mucosa oral y faríngea se observan pequeñas vesículas. Hay intenso dolor en la boca, el aliento es fétido y aparecen adenopatías cervicales. En adolescentes y adultos jóvenes el principal problema suele ser una faringitis posterior o amigdalitis. En el diagnóstico diferencial deben incluirse la faringitis estreptocócica, la estomatitis aftosa, el síndrome de Stevens-Johnson, la herpangina y la mononucleosis infecciosa. Los signos y síntomas persisten de 10 a 21 días, y es frecuente la inoculación a otros sitios, como los dedos y los ojos. La diseminación oral puede persistir hasta durante 23 días (promedio 7 a 10 días).¹

El herpes labial recurrente es un padecimiento de corta duración y muy limitado, a menudo va precedido por dolor o ardor local por unas horas. Las lesiones bucolabiales por VHS-1 reaparecen con más frecuencia que las lesiones por VHS-2.³ Las vesículas aparecen principalmente en el borde interno y se asocian con dolor. El área de lesión es muy pequeña ($< 1 \text{ cm}^2$) y la evolución de vesícula a úlcera y a

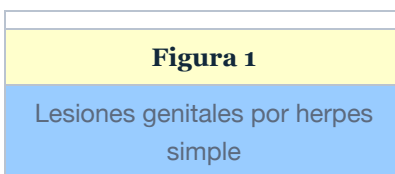
costra es rápida (< 96 horas). La cicatrización se completa en lapsos de 8 a 10 días. Son poco frecuentes los síntomas sistémicos en el herpes labial recurrente.

Herpes ocular

La gran mayoría de las infecciones oculares herpéticas son causadas por VHS-1. Las infecciones primarias se presentan como conjuntivitis folicular unilateral, blefaritis o como opacidades del epitelio corneal. La cicatrización completa ocurre en 2 o 3 semanas. Las recurrencias se presentan en forma de queratitis (más del 90 por ciento son unilaterales), blefaritis o queratoconjuntivitis. Las úlceras ramificadas, dendríticas, detectadas mediante tinción con fluoresceína, son prácticamente diagnósticas y se acompañan a menudo de disminución en la agudeza visual. Cuando se afecta el estroma profundo pueden producirse cicatrices, adelgazamiento o revascularización, con la consecuente ceguera o ruptura del globo ocular.

Herpes genital

Del 70 al 95 por ciento de las infecciones primarias genitales son producidas por VHS-2. Después de un periodo de incubación de 2 a 7 días se presenta fiebre, malestar general y adenopatía inguinal; todos estos síntomas coinciden con la aparición de vesículas. En el hombre las lesiones afectan preferentemente el glande o la base del pene [*ver figura 1*]; en las mujeres las lesiones afectan la vulva, el periné, los glúteos, el cérvix o la vagina. El diagnóstico diferencial incluye la sífilis, el chancroide, el síndrome de Behcet, el eritema multiforme y la candidiasis. En las mujeres las lesiones se ulceran con rapidez y se cubren de exudado, produciendo secreción vaginal. Si se afecta la uretra a menudo hay disuria o retención urinaria. Entre 10 y 18 por ciento de los pacientes con infección primaria desarrollan lesiones extragenitales. No es tan rara la meningitis aséptica durante el herpes genital primario; más raro es que se presente una radiculomielitis herpética del sacro. Los signos del herpes genital primario persisten varias semanas hasta desaparecer. La infección previa con VHS-1 reduce la duración y la gravedad del primer episodio de herpes genital por VHS-2.

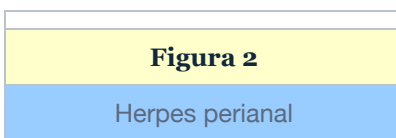


Los episodios recurrentes de herpes genital son generalmente más cortos y menos graves que el primer episodio, aunque siguen afectando con mayor gravedad a las mujeres que a los hombres. Las lesiones por VHS-2 recurren con mayor frecuencia que las producidas por VHS-1, y en raras ocasiones pueden encontrarse ambos virus en las lesiones.⁴ Después de un periodo prodrómico variable manifestado por dolor, ardor o prurito, aparecen las lesiones en el pene, labios menores y mayores, perineo, monte de Venus o glúteos. La resolución ocurre en 6 a 10 días, y usualmente no hay complicaciones. Sin embargo,

ocurre liberación asintomática del virus, en especial en las mujeres.³ El VHS-2 puede causar también meningitis linfocítica recurrente que puede asociarse con lesiones genitales recurrentes.⁵

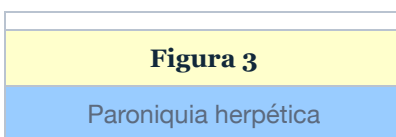
Herpes anal y perianal

La infección anal y perianal por VHS-2 es un problema muy importante entre los hombres homosexuales. Puede presentarse con dolor, prurito, tenesmo, secreción anal, fiebre, calosfríos, cefalea, parestesias en la región sacra y dificultad para la micción. Las vesículas y ulceraciones pueden evolucionar a criptitis eritematosa, con adenopatía inguinal. En presencia de SIDA la proctitis herpética puede tener una evolución prolongada y grave [ver figura 2].



Otros síndromes herpéticos

Paroniquia herpética Las infecciones primarias en los dedos afectan principalmente un dedo y se caracterizan por dolor o prurito intensos, seguidos por la formación de vesículas profundas que pueden coalescer [ver figura 3]. En la población general el VHS-2 es el que produce las paroniquias, mientras que entre los dentistas y médicos el agente es VHS-1. Las lesiones desaparecen en forma espontánea entre 2 y 3 semanas, a menos que se hayan drenado equivocadamente, en cuyo caso la curación se retrasa por sobreinfección bacteriana. Es frecuente la recurrencia local, y a veces causa neuralgias graves en el área afectada.



Encefalitis La encefalitis es una forma grave de infección herpética que se analiza en otro capítulo. El VHS-1 se ha implicado también en casos raros de meningitis recurrente autolimitada (meningitis de Mollaret).⁷

Infección en el huésped inmunosuprimido Las deficiencias de la inmunidad mediada por células T se asocian con infecciones más graves. En los receptores de trasplantes, en las neoplasias linforreticulares o en el SIDA, la evolución del herpes se alarga y puede diseminarse cutánea o visceralmente. Otras dermatosis, como quemaduras y eczemas pueden favorecer la diseminación cutánea, aunque no visceral. En contadas ocasiones, durante la vejez o el embarazo, el herpes puede diseminarse a órganos profundos, en particular el hígado. En los pacientes debilitados la intubación o el

cateterismo pueden facilitar la diseminación de la infección; por ejemplo, la esofágitis herpética es una complicación frecuente del uso prolongado de sondas nasogástricas.

Infección neonatal Uno de cada 2,500 a 10,000 nacimientos se ve complicado con infección herpética, sobre todo por VHS-2. La infección puede ser localizada o diseminada y se produce por la contaminación del recién nacido durante el parto, por vía ascendente al romperse prematuramente las membranas o por el paso del niño a través del canal pelvigénital. Aumenta el riesgo de transmisión en los recién nacidos prematuros, en caso de ruptura prematura de membranas o por la colocación de electrodos en el cuero cabelludo. Cerca del 40 al 50 por ciento de los recién nacidos de madres con infecciones primarias tienen riesgo de desarrollar enfermedades graves, mientras menos del 8 por ciento de los niños nacidos de mujeres con herpes recurrente tienen riesgo de presentar enfermedades graves.^{8,9} Es frecuente que la infección materna sea asintomática en el momento del parto y puede ocurrir liberación asintomática en mujeres sin historia de herpes genital.¹⁰

La infección se hace aparente varios días a semanas después del nacimiento. Los niños desarrollan vesículas o conjuntivitis, o bien presentan un síndrome que se parece a la sepsis neonatal. Es común que predominen los signos neurológicos, como parálisis de nervios craneales, crisis convulsivas, o letargo, acompañados de pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo. La infección diseminada puede afectar el hígado, los pulmones y las glándulas suprarrenales. Si no se inicia tratamiento la infección diseminada o del sistema nervioso central es mortal en el 70 por ciento de los casos, mientras que la enfermedad localizada por lo general se autolimita.¹¹ El tratamiento ha reducido notablemente la mortalidad de las infecciones graves.

DIAGNOSTICO

El método diagnóstico de elección consiste en la identificación del virus en muestras tisulares tomadas en etapas tempranas de la infección, y existen diversos sistemas de cultivo tisular que permiten la replicación viral. Los cambios citopáticos del virus se presentan en las primeras 24-48 horas. La tipificación de los virus puede hacerse por inmunofluorescencia, utilizando anticuerpos monoclonales dirigidos contra los antígenos específicos de los diferentes tipos. En algunas ocasiones pueden buscarse antígenos virales en muestras tisulares o en frotis de las lesiones por inmunofluorescencia o inmunohistoquímica, otra alternativa consiste en teñir los frotis con Wright o Giemsa y buscar células multinucleadas que indican infección por VHS o VVZ. Las técnicas serológicas pueden ser útiles para identificar las infecciones primarias por VHS y para diferenciar entre las infecciones por VHS-1 y VHS-2, pero pocas veces son de ayuda diagnóstica en los casos recurrentes. La diferenciación entre la seropositividad a VHS-1 o VHS-2 puede identificar a las mujeres con riesgo no sospechado de presentar una infección primaria por VHS-2 durante el embarazo o con riesgo de una reactivación. La detección de ADN del VHS por reacción en cadena de la polimerasa (RCP) en el LCR se ha convertido en el método estándar para diagnosticar la encefalitis por VHS, y se usa cada vez más para diagnosticar otras infecciones por herpesvirus.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

No es posible prevenir las infecciones por VHS por medio de la administración de inmunoglobulinas o vacunas; sin embargo, el uso de algunas medidas profilácticas puede prevenir el contacto con el virus y ayudar así a evitar la infección primaria. La mejor estrategia para evitar el herpes neonatal consiste en un examen físico detallado en el momento del trabajo de parto.¹² Si se observan lesiones compatibles con herpes genital, está indicado realizar una cesárea para prevenir la infección neonatal. Si se detecta herpes genital primario durante el tercer trimestre del embarazo, deberá considerarse el tratamiento profiláctico con aciclovir para la madre y el recién nacido. El personal médico y dental debe utilizar guantes para evitar la transmisión sexual cuando cualquiera de los miembros de la pareja sexual tenga antecedente de infección genital por VHS. La aplicación de pantallas solares en las áreas susceptibles de la piel, antes de exponerse a la luz ultravioleta, puede prevenir la reactivación del VHS.

Varios derivados de nucleósidos son activos contra las infecciones primarias o recurrentes por VHS; de estos compuestos, el aciclovir es el fármaco de elección, aunque el profármaco valaciclovir (que se convierte en aciclovir) y el famciclovir (que se convierte a penciclovir) constituyen nuevas alternativas. En el huésped inmunocomprometido puede utilizarse aciclovir oral 200 mg cinco veces al día, o aciclovir por vía intravenosa 5 mg/kg tres veces por día, para el tratamiento de herpes genital primario y el herpes mucocutáneo (VHS-1 o VHS-2). Para la profilaxis del herpes genital recurrente, grave y frecuente, también puede utilizarse aciclovir oral. Recientemente la *Food and Drug Administration* de los Estados Unidos autorizó el uso de famciclovir para el tratamiento de las infecciones recurrentes por VHS en personas infectadas por VIH. El tratamiento de elección para encefalitis herpética consiste en aciclovir endovenoso 10 mg/kg en tres dosis.

En los pacientes inmunosuprimidos y, en raros casos en personas inmunocompetentes, el VHS-2 resistente a aciclovir puede causar infecciones crónicas progresivas.^{13,14} Se ha reportado que el foscarnet es útil contra la infección por VHS-2 resistente a aciclovir.^{14,15}

Virus de la varicela-zoster

El VVZ es el agente causal de la varicela y del herpes zoster. Debido a que es un herpesvirus humano con asociación celular muy fuerte, es difícil detectarlo o identificarlo en muestras acelulares. Se encuentra solo en células humanas y, como en el caso de otros herpesvirus, posee propiedades de latencia y reactivación.

EPIDEMIOLOGÍA

La varicela es una enfermedad infantil muy contagiosa. Más del 90 por ciento de los casos ocurren en niños menores de 9 años, y la mayoría de los adultos poseen anticuerpos contra el virus. La infección se disemina a través de gotitas de secreciones respiratorias o por contacto directo con las lesiones activas. Los fomites no son mecanismo importante de transmisión. La varicela predomina en invierno y primavera

y se disemina con rapidez entre los miembros susceptibles de la familia. El periodo de incubación varía de 11 a 20 días.

El herpes zoster se produce por reactivación del VVZ. La varicela de un paciente no puede producir herpes zoster en otro; sin embargo, un paciente con herpes zoster sí puede contagiar varicela a otro. No hay variación estacional para el herpes zoster. La infección está en relación con la edad y el estado inmunológico. La incidencia de la enfermedad es 2 a 3 veces mayor en personas mayores de 60 años, en comparación con la población más joven. La incidencia en pacientes inmunocomprometidos, sobre todo de la función celular T (v.gr., pacientes con linfomas, leucemia, con trasplante orgánico o SIDA), es hasta 100 veces mayor que en los inmunocompetentes.¹⁶

SINDROMES CLINICOS

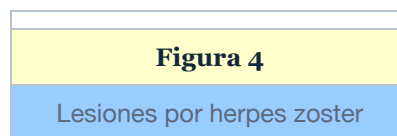
Varicela

Después de la replicación local del VVZ en el sitio de entrada, los virus son llevados por el torrente sanguíneo mediante los leucocitos a los focos cutáneos y viscerales. La mutiplicación en los focos cutáneos produce las vesículas, acompañadas de degeneración de las células epiteliales, acúmulo de líquido de edema e infiltración por células inflamatorias; hay células gigantes multinucleadas con cuerpos de inclusión. Las infecciones subclínicas son raras (menos del 4 por ciento). La enfermedad se presenta con una erupción vesicular generalizada que sigue a un periodo prodrómico de duración variable y caracterizado por fiebre, malestar general y cefalea. Las vesículas inician su aparición en la cabeza y tronco. En los siguientes 4 a 7 días aparecen brotes sucesivos de lesiones. La gran mayoría de los casos infantiles no se complican y se alivian en 7 a 10 días sin dejar cicatrices. Los adolescentes y adultos pueden desarrollar neumonía, que se presenta con tos, taquipnea y aparición de infiltrados difusos reticulonodulares, que pueden calcificarse con el tiempo. Los problemas de difusión pulmonar pueden persistir por semanas o meses. Las encefalopatías por varicela, aunque raras, pueden adoptar ciertos patrones; por ejemplo, puede presentarse con hiperexcitabilidad que más tarde progresa al coma, o bien con ataxia cerebelosa. Otras complicaciones más raras incluyen síndrome de Reye (encefalopatía fulminante con hígado graso), trombocitopenia, afección ocular, artritis, carditis, hemorragia gastrointestinal, nefritis, orquitis y sobreinfección bacteriana. Una mujer embarazada que contrae varicela durante las primeras 20 semanas de embarazo tiene un riesgo pequeño (< 2 por ciento) de dar a luz un niño con síndrome de varicela congénita, que incluye hipoplasia de extremidades, cicatrización cutánea y defectos oculares.¹⁷

Los niños con leucemia, linfoma o enfermedad de Hodgkin están más propensos a desarrollar enfermedad diseminada. Hay afección visceral en 20-35 por ciento de los niños con cáncer que están recibiendo quimioterapia en el momento de la infección; la mortalidad en tales casos varía del 7 al 30 por ciento. En el huésped gravemente inmunocomprometido puede haber reinfección clínica que se manifiesta como una varicela atípica; esta reinfección tiende a ser ligera y autolimitada.

Herpes zoster

Se cree que después del episodio inicial de varicela el virus permanece en los ganglios sensitivos en un estado latente que aún no se comprende del todo. Ocurren reactivaciones tanto clínicas como subclínicas. La reactivación clínica del VVZ es iniciada por varios factores, entre los cuales se incluyen la edad avanzada, el estado de inmunocompromiso, así como lesiones cutáneas locales. Los cuadros de herpes zoster van a menudo precedidos por dolor, que puede durar varios días. En este caso la erupción vesicular es unilateral, siendo más frecuente en el tórax [*ver figura 4*]. Por lo general se limita a uno a tres dermatomas, aunque algunas lesiones aisladas y distantes no son raras. Las vesículas, rodeadas de un halo eritematoso, aparecen durante varios días y después se secan y forman costras. Es frecuente que se sobreinfecten, y pueden dejar cicatrices.



La complicación más frecuente es la neuralgia posherpética, que puede ser grave y es más frecuente en los ancianos. La neuralgia posherpética puede ser refractaria al tratamiento y persistir por meses o años.¹⁶ Otros síndromes neurológicos asociados con el herpes zoster son la mielitis segmentaria, el síndrome de Guillain-Barré y el síndrome de Ramsay Hunt. El síndrome de Ramsay Hunt es la infección del ganglio geniculado que produce parálisis facial; también produce vesículas en el oído y márgenes de la lengua.

La encefalitis es una complicación del herpes zoster que ocurre en el huésped inmunocomprometido. Son características de la encefalitis herpética las anomalías del EEG y hallazgos clínicos inespecíficos, como confusión y alucinaciones. Es común observar pleocitosis en LCR. Es muy raro que pueda identificarse el virus en el LCR, pero la producción local de anticuerpos contra VVZ puede detectarse midiendo la relación entre el título de anticuerpos en el suero y el LCR, y puede detectarse ADN de VVZ por medio de RCP.¹⁸ La mayoría de los casos de encefalitis por herpes zoster son autolimitados y se resuelven sin dejar secuelas, aunque también pueden causar la muerte.

Tanto el herpes zoster localizado como diseminado ocurren con mayor frecuencia en pacientes con neoplasias. El riesgo de desarrollar herpes zoster es de 13 a 15 por ciento en los pacientes con enfermedad de Hodgkin, de 7 a 9 por ciento en los enfermos con otros linfomas y de 1 a 3 por ciento en los enfermos con tumores sólidos. Alrededor del 15 a 30 por ciento de los pacientes con linfoma de Hodgkin y herpes zoster tienen diseminación del segundo, aunque la mortalidad es baja. Tanto la forma localizada como diseminada son más frecuentes en enfermos con neoplasias avanzadas que reciben quimio o radioterapia intensiva. También es mayor la incidencia de herpes zoster en receptores de órganos o médula ósea y en enfermos con SIDA. En los pacientes con infección avanzada por VIH pueden presentarse úlceras causadas por VVZ, crónicas, no cicatrizantes y que persisten por varios meses.

DIAGNOSTICO

Tanto la varicela como el herpes zoster pueden diagnosticarse con base exclusivamente en las manifestaciones clínicas. La varicela puede confundirse algunas veces con el herpes simple diseminado, impétigo, picaduras de insecto o sarna; las infecciones por herpes simple pueden ocasionalmente presentarse con un cuadro similar al zoster.

El diagnóstico de infección por VVZ puede confirmarse por la identificación viral, inmunofluorescencia directa de las lesiones, detección de ADN viral por RCP o demostración de elevación del título de anticuerpos cuatro veces por arriba de los basales. El herpes zoster produce una elevación mayor y más rápida en los anticuerpos que la varicela.

PREVENCION Y TRATAMIENTO

Se ha descrito la transmisión nosocomial de VVZ. Por lo tanto, los pacientes hospitalizados con varicela o herpes zoster deben aislarse para evitar el contagio de otros pacientes susceptibles. Los pacientes inmunosuprimidos que han tenido contacto con individuos infectados deben recibir tratamiento profiláctico con inmunoglobulina contra varicela-zoster en las primeras 72 horas para evitar o modificar la enfermedad. Se cuenta ya con una vacuna de VVZ atenuado que parece ser tanto segura como eficaz. Se recomienda para los mayores de 1 año en buen estado de salud y sin historia clínica de infección por VVZ.¹⁹ Se recomienda una dosis única subcutánea para los niños de 1 a 12 años de edad, y dos dosis separadas por 4 a 8 semanas para los adolescentes y adultos susceptibles.

Se han logrado resultados importantes en el tratamiento de las infecciones por VVZ en pacientes inmunosuprimidos con la administración de aciclovir o famciclovir parenteral. Los estudios comparativos indican que el aciclovir intravenoso es superior a la vidarabina en el tratamiento del herpes zoster en individuos inmunosuprimidos.²⁰ La administración oral de dosis altas de aciclovir puede también acortar el tiempo de evolución de la infección por herpesvirus y reducir su gravedad en individuos sin otras enfermedades. El uso de esteroides en combinación con aciclovir para el tratamiento del herpes zoster agudo sigue siendo motivo de controversia.^{21,22} Sin embargo, se ha observado resistencia al aciclovir en VVZ aislados de pacientes con infección por VIH y que recibieron tratamiento crónico con aciclovir. El foscarnet es el medicamento de elección para las infecciones por VVZ resistente a aciclovir en pacientes inmunosuprimidos.²³ El aciclovir también es eficaz para disminuir la gravedad y acortar la evolución de la enfermedad de la varicela tanto en niños como en adultos inmunocompetentes. Aún es motivo de controversia si los niños y adultos con varicela deben recibir aciclovir. El famciclovir, aciclovir y valaciclovir tienen efectos semejantes sobre el herpes zoster; el famciclovir y el valaciclovir pueden administrarse con menos frecuencia.^{24,25}

El tratamiento de la neuralgia posherpética resulta difícil, sobre todo en ancianos. Se recomiendan los anestésicos tópicos, analgésicos orales y antidepresivos tricíclicos.¹⁶

Citomegalovirus

Aunque la enfermedad infantil por inclusión citomegálica se reconoció desde principios de siglo, la identificación del agente causal, el citomegalovirus (CMV), se pudo lograr hasta mediados de los años 50. Actualmente se sabe que el CMV es un virus ubicuo y que participa en muchas enfermedades, incluyendo una forma de mononucleosis y una enfermedad diseminada en el huésped inmunocomprometido.

EPIDEMIOLOGIA

La transmisión ocurre por contacto estrecho con los individuos infectados, ya sea por contacto con secreciones o por compartir productos sanguíneos que contengan leucocitos. El CMV se excreta en el semen, las secreciones cervicales, la saliva, la leche y la orina. En la adolescencia y la edad adulta la transmisión venérea es común. La infección primaria en la mujer embarazada puede producir diseminación al feto a través de la placenta, a veces con consecuencias devastadoras. Aproximadamente el 1 por ciento de los recién nacidos en naciones desarrolladas están infectados por el virus, y la incidencia es mayor en países en desarrollo. La infección perinatal también es frecuente debido a la excreción viral en la leche y otras secreciones. La vida en comunas y la deficiente higiene personal facilitan la transmisión; cada vez se reconocen con más frecuencia los casos de diseminación en guarderías, y los niños infectados sirven como fuente de transmisión a otros miembros de la familia. Las transfusiones sanguíneas y la donación de órganos también pueden transmitir la infección por CMV del donador asintomático al receptor.

Es probable que una vez infectado el individuo, el virus permanezca en él toda su vida. En general, tales infecciones permanecen latentes, pero pueden reactivarse durante periodos de inmunocompromiso. Las reactivaciones son particularmente comunes en personas con alteraciones en la función de linfocitos T (v.gr., en receptores de trasplantes, con neoplasias linfoides o con SIDA). En pacientes inmunosuprimidos también pueden ocurrir reinfecciones por cepas nuevas de CMV.

En el feto la infección primaria puede causar enfermedad diseminada por inclusión citomegálica con numerosas alteraciones congénitas, enfermedad localizada que afecta el sistema auditivo o el SNC o afección subclínica. La infección perinatal suele ser asintomática, aunque puede ocurrir neumonitis intersticial, hepatitis o detención del desarrollo y crecimiento.

CUADRO CLINICO

La infección primaria por CMV es más probable que produzca enfermedad sintomática que sus reactivaciones. La mononucleosis por CMV puede afectar a pacientes de cualquier edad, aunque predomina en adultos jóvenes sexualmente activos. Una respuesta vigorosa de los linfocitos T del huésped puede contribuir al síndrome, que se caracteriza por fiebre, malestar general, fatiga y mialgias. También es frecuente la cefalea y esplenomegalia. En el laboratorio es frecuente encontrar leves

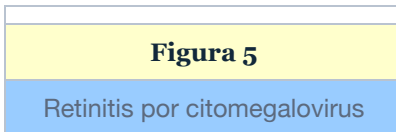
alteraciones de las enzimas hepáticas y hay linfocitos atípicos en sangre periférica. No hay formación de anticuerpos heterófilos en respuesta a la infección por CMV, aunque sí pueden encontrarse discretas alteraciones inmunológicas, como la presencia de factor reumatoide o anticuerpos antinucleares. Algunas veces puede encontrarse anemia hemolítica, trombocitopenia o alteraciones neurológicas (v.gr., síndrome de Guillian-Barré) o de otros órganos (hígado, pulmón), que son graves.²⁶ Las infecciones agudas se resuelven en 2 a 4 semanas, aunque la excreción viral y la astenia posinfecciosa se prolongan por meses.

Los sitios de infección latente son poco conocidos, aunque es probable que el CMV permanezca en varios tipos celulares de diferentes órganos. Si el aparato inmunológico del huésped se ve comprometido, el virus se reactiva, aumenta su replicación y puede producir varios síndromes. La replicación del CMV puede deprimir aún más las defensas del huésped, ocasionando una grave disminución linfocitaria, que puede favorecer la infección por protozoarios oportunistas (v.gr., *Pneumocystis carinii* y *Toxoplasma gondii*), hongos o bacterias. El mecanismo por el que la replicación del CMV inhibe las respuestas del huésped es complejo y se relaciona con interacciones del virus con linfocitos y monocitos-macrófagos.

El CMV parece ser el virus patógeno más importante en los receptores de trasplantes de órganos. En estos pacientes se presenta fiebre y leucopenia, que puede progresar hacia la neumonitis y, con menor frecuencia, a la enfermedad diseminada. El periodo de mayor riesgo comprende de 1 a 4 meses después del trasplante y parece estar asociado con el grado de inmunosupresión del huésped. El CMV puede también aumentar el riesgo de pérdida del injerto después del trasplante de órganos.²⁷ La neumonía por CMV se observa en alrededor del 20 por ciento de los trasplantes de médula ósea, y la mortalidad de estos casos es cercana al 90 por ciento.²⁸

El CMV se considera un patógeno importante en los pacientes con SIDA. Este virus contribuye también a la inmunosupresión que se presenta en estos pacientes, y además puede causar enfermedad diseminada que afecta pulmones, tubo digestivo, sistema nervioso central y ojos. Por lo menos el 50 por ciento o más de los pacientes presentan datos de infección por CMV en el estudio de necropsia.²⁹ Pueden existir úlceras en el esófago, estómago, intestino delgado o colon, con hemorragia o perforación subsecuente.³⁰ Es indispensable diagnosticar la polineuropatía por CMV en estos casos, porque este padecimiento es potencialmente reversible con el tratamiento.^{31,32} En forma semejante, la retinitis por CMV es una causa importante de ceguera en los pacientes con SIDA.³³ Las lesiones iniciales de esta complicación consisten en pequeñas zonas blanquecinas de necrosis de la retina que se extienden de manera centrífuga; estas lesiones se acompañan después de hemorragia, envainamiento de los vasos y edema retiniano [ver figura 5]. Se ha observado que el CMV potencia la replicación in vitro del VIH y viceversa. Es posible que estas interacciones ocurran en órganos infectados por los dos virus (v.gr., la retina y cerebro de un paciente con SIDA infectado por CMV). Dos formas de encefalitis por CMV son clínica y patológicamente distinguibles en los pacientes con SIDA: la encefalitis micronodular multifocal, que recuerda a la encefalitis por VIH y se presenta con demencia progresiva, y la ventriculoencefalitis, que se caracteriza por deficiencias agudas de los nervios craneales, ventriculomegalia, nistagmus, letargo y

desorientación.^{32,34}



DIAGNOSTICO

La infección por CMV no puede diagnosticarse con seguridad basándose únicamente en los hallazgos clínicos. El virus puede detectarse en diversas secreciones y tejidos infectados, pero la identificación definitiva puede tardar varias semanas. El uso de análisis por centrifugación e inmunohistoquímico para la detección temprana de los antígenos del CMV puede facilitar el diagnóstico rápido, lo mismo que la aplicación de ensayos de inmunofluorescencia o RCP en plasma o leucocitos de sangre periférica.³⁵⁻³⁷ La demostración de la viremia es un mejor indicador de infección aguda que la detección del virus en orina o saliva. El uso de RCP para detectar ADN de CMV en el LCR es útil en el diagnóstico de encefalitis y polirradiculopatía por este virus.^{32,34}

PREVENCION Y TRATAMIENTO

Varias medidas profilácticas, específicas e inespecíficas, para prevenir la infección por CMV se encuentran en estudio. La inmunoglobulina anti-CMV es útil en algunos receptores de médula ósea y riñón seronegativos.³⁸ El hecho de que los donadores de tejidos (órganos y sangre) y sus respectivos receptores sean seronegativos también puede reducir el riesgo de transmisión. El uso de sangre que ha sido congelada y descongelada, lavada con solución salina o filtrada a través de una fibra de algodón puede prevenir la infección por CMV relacionada a la transfusión.

El ganciclovir, que es un análogo de la desoxiguanosina, es un tratamiento eficaz para la retinitis por CMV³³ y se encuentra en estudio para el tratamiento de otras infecciones graves en pacientes inmunosuprimidos. Cuando se administra por vía intravenosa (5 mg/kg dos veces al día), se observa estabilización o mejoría de la infección en más del 80 por ciento de los pacientes con retinitis por CMV. Sin embargo, es necesario el tratamiento prolongado para mantener la mejoría, aunque es frecuente la neutropenia producida por el medicamento. El tratamiento profiláctico o supresor con ganciclovir puede ser útil en los pacientes de alto riesgo, como en los receptores de trasplante cardíaco o de médula ósea que son seropositivos para CMV. Puede ocurrir resistencia al medicamento durante el tratamiento.³⁹ También se ha demostrado que el foscarnet es útil como agente terapéutico para la retinitis por CMV. En un estudio comparativo de foscarnet y ganciclovir en pacientes con SIDA, el foscarnet se asoció con una mayor supervivencia que el ganciclovir.⁴⁰ El foscarnet es útil también en cepas de CMV resistentes a ganciclovir, lo mismo que el cidofovir, que ha sido autorizado para el tratamiento del CMV.

El ganciclovir oral fue autorizado para usarse en los Estados Unidos en 1995. Aunque los niveles

sanguíneos de aciclovir oral son inadecuados para el tratamiento agudo de la retinitis por CMV, el fármaco puede ser útil tanto para profilaxis como para mantenimiento supresor.

Virus de Epstein-Barr

El virus de Epstein-Barr (VEB) tiene un tropismo celular muy estrecho; por lo general se encuentra limitado a los linfocitos B humanos y a las células epiteliales de la nasofaringe y el cérvix uterino. Es la causa de la mononucleosis infecciosa con anticuerpos heterófilos positivos, aunque también se le han atribuido otros trastornos, incluyendo el linfoma de Burkitt, el carcinoma nasofaríngeo y diversos padecimientos linfoproliferativos de linfocitos B y tal vez de linfocitos T.

ETIOLOGIA Y EPIDEMIOLOGIA

El VEB se excreta en algún momento de la orofaringe de cerca del 15 por ciento de la población adulta seropositiva. La excreción es más frecuente en pacientes con mononucleosis infecciosa y en pacientes inmunocomprometidos, tales como receptores de riñón y pacientes con SIDA. La transmisión requiere contacto estrecho, habitualmente oral-oral, con el individuo excretor de VEB. En raras ocasiones el virus se transmite por otras vías, como la transfusión de sangre. En un estudio realizado se demostró la presencia de infección por VEB en 5 de 28 mujeres con sospecha de mononucleosis infecciosa o que asistían a una clínica para enfermedades venéreas; este hallazgo sugiere la posibilidad de transmisión genital del VEB a la pareja sexual y al recién nacido.⁴¹

La prevalencia de anticuerpos está en relación con el nivel socioeconómico. En los países subdesarrollados la mayoría de la población ha sido expuesta a edad temprana. En los Estados Unidos, aproximadamente el 50 por ciento de la población se seroconvierte a la edad de 5 años; hay también un alto índice de seroconversión en la adolescencia y en los adultos jóvenes. La mononucleosis infecciosa clínica se observa en individuos que se infectan durante la segunda década de la vida; en personas menores la infección primaria suele ser asintomática. Por lo tanto, la mayoría de los casos de mononucleosis infecciosa ocurren en el estrato socioeconómico alto de las naciones desarrolladas, donde la transmisión por lo común se retrasa hasta después de los 10 años. Alrededor del 12 por ciento de los estudiantes adultos jóvenes susceptibles se seroconvierten cada año, y cerca del 50 por ciento de ellos desarrollan mononucleosis infecciosa.⁴² Por lo tanto, la infección por VEB tiene importantes implicaciones en salud pública para la población de adultos jóvenes, incluyendo a estudiantes y a personal militar.

PATOGENIA

Después de la replicación inicial en las células epiteliales de la nasofaringe el virus infecta los linfocitos B, que llevan la infección a otras partes del cuerpo. En la nasofaringe el virus se replica activamente; en cambio, en los linfocitos B existe el genoma viral, pero las partículas virales maduras e infectantes no se producen. El linfocito B puede mantener en su interior al virus por periodos de tiempo prolongados. En

las células en las que el VEB permanece latente su ADN existe como un episoma circular, en las que se produce el virus infectante el ADN se encuentra en forma lineal. Las células B infectadas se conocen como inmortalizadas (i.e., capaces de proliferación continua) y pueden producir diversos anticuerpos como consecuencia de la activación policlonal de las células B. Uno de los anticuerpos que producen, el anticuerpo heterófilo, es un marcador diagnóstico útil de infección. Una vez que se inicia la infección el huésped monta una respuesta de células T contra nuevos antígenos en las células infectadas y una respuesta de anticuerpos de células B contra varios antígenos asociados al VEB, incluyendo el antígeno de la cápside viral, el antígeno temprano y el antígeno nuclear del Epstein-Barr.⁴³ Los patrones de anticuerpos varían de acuerdo con el estadio de la infección y el síndrome expresado (ver adelante).

DATOS CLINICOS

La edad y la inmunocompetencia influyen mucho en la expresión de la infección por VEB. Los niños pequeños suelen tener infecciones asintomáticas o triviales y con frecuencia no producen anticuerpos heterófilos. En los ancianos la infección por VEB puede presentarse como un síndrome febril persistente que es negativo para los anticuerpos heterófilos. La manifestación clínica más importante de la infección primaria por VEB es el síndrome de mononucleosis infecciosa. Los pacientes sufren fiebre, faringitis y linfadenopatía. Otras manifestaciones menos frecuentes son hepatoesplenomegalia, enantema en el paladar, edema periorbitario e ictericia. En el 10 por ciento de los pacientes se observa una erupción máculopapular, especialmente en aquellos a los que se administra ampicilina. Los hallazgos hematológicos incluyen linfocitosis, más del 10 por ciento de los leucocitos de sangre periférica son linfocitos atípicos. El recuento leucocitario total puede ser bajo, normal o alto; del 60 al 90 por ciento de los pacientes cursan con neutropenia total o relativa. La trombocitopenia también es común y las enzimas hepatocelulares están elevadas en cerca del 90 por ciento de los pacientes. Es frecuente que existan crioproteínas y anticuerpos antigranulocitos, aunque suelen ser de poca importancia.

La mayoría de los casos de mononucleosis infecciosa se resuelven en 1 a 3 semanas, aunque el malestar general y la fatiga pueden persistir varias semanas o meses. Las complicaciones del síndrome pueden verse prácticamente en cualquier órgano. El crecimiento de las amígdalas puede ser tan grande que dificulte la respiración. La ruptura del bazo es rara, pero debe tenerse en mente cuando se presenta dolor abdominal, sobre todo en la segunda y tercera semanas. Estos pacientes sufren dolor en el cuadrante superior izquierdo del abdomen, con signos de irritación peritoneal y caída del hematocrito. Si el diagnóstico se confirma, debe realizarse esplenectomía lo más pronto posible.

COMPLICACIONES

Se observan complicaciones neurológicas en menos del 1 por ciento de los pacientes, e incluyen encefalitis, meningitis aséptica, mielitis transversa, síndrome de Guillain-Barré, neuritis óptica y neuropatías periféricas. La encefalitis del VEB se presenta con frecuencia como cerebelitis, pero puede también manifestarse en forma parecida a la lesión del lóbulo temporal característica de la encefalitis herpética. A pesar de la gravedad de las complicaciones neurológicas la mayoría de los pacientes que

sufren éstas se recuperan por completo.

Por lo general, durante la segunda o tercera semana de la enfermedad puede haber anemia hemolítica autoinmune mediada por aglutininas al frío dirigidas contra los antígenos i. Es más rara la aparición de anemia aplásica, trombocitopenia asociada con hemorragias y granulocitopenia grave con infecciones agregadas, aunque pueden ser mortales. El VEB se ha detectado en muestras de médula ósea por hibridación in vitro. Las complicaciones cardíacas y pulmonares son raras. También se han descrito úlceras genitales dolorosas de las que se ha identificado el VEB.⁴⁴ Algunas enfermedades anteriormente inexplicables, caracterizadas por fiebre recurrente o persistente, fatiga, mialgias, linfadenopatía, artralgia, faringitis y depresión, han sido relacionadas con la infección activa por VEB y la incapacidad de producir anticuerpos contra el polipéptido K del antígeno nuclear viral.⁴⁵

Los huéspedes inmunocomprometidos son susceptibles a los devastadores síndromes linfoproliferativos por VEB. Una enfermedad familiar ligada al cromosoma X denominada síndrome de Duncan se asocia con mononucleosis infecciosa mortal, con agammaglobulinemia y linfoma; todas estas enfermedades están en relación con una infección por VEB en individuos genéticamente predispuestos. Los receptores de trasplantes a quienes se está administrando ciclosporina y los pacientes con SIDA pueden en ocasiones desarrollar infecciones graves por VEB que culminan en síndromes linfoproliferativos de células B.

La naturaleza de la asociación entre VEB, el linfoma de Burkitt y el carcinoma nasofaríngeo aún no se resuelve. Casi todos los pacientes africanos con linfoma de Burkitt y todos los pacientes asiáticos con carcinoma de nasofaringe, tienen elevación de los títulos de anticuerpos contra VEB, y se encuentra ADN del virus en el tumor. Sin embargo, no está muy claro si el virus interviene en la etiología de estas neoplasias.⁴⁶ El VEB también se ha relacionado con linfomas primarios de células B del sistema nervioso central y con algunos linfomas de células T, con tumores del músculo liso y con enfermedad de Hodgkin.⁴⁷⁻⁴⁹

DIAGNOSTICO

En la mayoría de los casos de mononucleosis infecciosa el diagnóstico se hace con la detección de anticuerpos heterófilos y la presencia en un frotis de sangre periférica de más del 10 por ciento de linfocitos atípicos. Los anticuerpos heterófilos, que se detectan mediante Monospot o pruebas en placa, no están dirigidos contra antígenos virales, sino contra antígenos eritrocitarios de diversas especies, como ovejas, caballos y cabras. Estos reactantes de fase aguda, que se presentan en el 90 por ciento de los casos en algún momento de la enfermedad, deben distinguirse de los anticuerpos Forssman que ocurren naturalmente y de los anticuerpos presentes en pacientes con enfermedad del suero; la diferenciación se logra con pruebas apropiadas de absorción. Los anticuerpos heterófilos pueden estar presentes desde el inicio del cuadro clínico, o aparecer en etapas tardías del padecimiento; es habitual que desaparezcan de tres a cuatro meses después de haberse iniciado la enfermedad, aunque pueden persistir por periodos de tiempo más largo. Son raras las pruebas falsas positivas.

La medición de anticuerpos específicos contra VEB es útil en los casos negativos a anticuerpos heterófilos y en otros síndromes por VEB. Los anticuerpos contra la cápside viral se desarrollan en el 85 por ciento de los pacientes desde su visita inicial al médico. La presencia de anticuerpos IGM contra la cápside viral sugiere infección aguda, mientras que los anticuerpos IgG sugieren infección antigua. Los anticuerpos contra el antígeno temprano pueden aparecer transitoriamente en la infección aguda, y también se encuentran en pacientes con la variedad africana del linfoma de Burkitt y en los pacientes con carcinoma nasofaríngeo. Los anticuerpos contra el antígeno nuclear aparecen en forma tardía y persisten durante la recuperación. El patrón de anticuerpos específicos contra VEB sugiere la etapa de la infección.

Los cultivos por lo común no son útiles en el diagnóstico. Aunque es posible aislar el VEB de la nasofaringe, las técnicas de cultivo son complicadas y tardadas.

TRATAMIENTO

El tratamiento actual es de sostén. La administración de esteroides puede ser útil en ciertas situaciones, como por ejemplo cuando hay obstrucción de la vía aérea, trombocitopenia grave o anemia hemolítica. Son adecuados los tratamientos cortos (1 a 2 semanas). Los fármacos antivirales específicos como el aciclovir no se recomiendan para el tratamiento de la mayoría de los trastornos relacionados con el VEB. Aunque el aciclovir intravenoso puede reducir la excreción del virus en los pacientes con mononucleosis infecciosa, la utilidad clínica parece ser mínima. La infusión de leucocitos donadores ha sido útil en algunas enfermedades linfoproliferativas relacionadas con VEB después del trasplante de médula ósea.⁵⁰

Herpesvirus humano tipo 6

En 1986 el herpesvirus humano tipo 6 fue aislado de leucocitos de la sangre periférica de seis personas con diversos trastornos proliferativos.⁵¹ Al principio se le denominó virus linfotrópico B humano, sin embargo fue reclasificado después de que algunos estudios demostraron que el virus se replicaba en células derivadas de linfocitos T.⁵² Varios tipos de virus se han obtenido de pacientes en diferentes partes del mundo; todos son similares en la estructura del ADN y muestran reactividad inmunológica cruzada entre sí, que se observa con otros herpesvirus. Se conocen dos variantes genéticamente distintas de HVH-6, el HVH-6A y el HVH-6B, aunque la enfermedad se asocia principalmente con la infección por HVH-6B.⁵³ El HVH-6A puede tener un mayor neurotropismo.⁵⁴

La infección por HVH-6 típicamente ocurre durante la infancia al disminuir el nivel de anticuerpos maternos. La infección puede manifestarse como exantema súbito (roséola infantil), una enfermedad frecuente en la niñez que se caracteriza por fiebre seguida de erupción cutánea, o una enfermedad febril sin erupción pero con frecuencia seguida de convulsiones febriles.⁵⁵ El HVH-6 puede transmitirse por la saliva⁵⁶ y quizá por secreciones genitales,⁵⁷ y puede causar un síndrome semejante a mononucleosis.⁵⁸ Hasta el 80 por ciento de los adultos son seropositivos para el HVH-6. En pacientes inmunosuprimidos el HVH-6 puede asociarse con neumonitis o enfermedad diseminada.⁵⁹⁻⁶¹

Herpesvirus humano tipo 7

En 1990 se aisló otro herpesvirus humano linfotrópico, llamado en primera instancia HVH-7, de las células T obtenidas de un hombre sano de 26 años.⁶² Sin embargo, no se ha determinado la función que desempeña en el desarrollo de enfermedades en humanos, aunque aparece con frecuencia en la saliva de adultos sanos.⁶³ El genoma del HVH-7 puede detectarse también en leucocitos de sangre periférica y secreciones del cérvix. Es posible que el HVH-7 cause algunos casos de roseola o convulsiones por fiebre.^{64,65}

Herpesvirus humano tipo 8

Varios reportes a finales de 1994 y 1995 proporcionan evidencias convincentes de secuencias únicas semejantes a las de los herpesvirus en el SK y en el tejido de linfoma de pacientes con SIDA.⁶⁶⁻⁶⁹ Usando análisis de diferencia representacional, los investigadores encontraron que más del 90 por ciento del tejido de SK estudiado contenía estas secuencias, y el tejido control apropiado fue negativo, excepto por el 15 por ciento del tejido no-SK de pacientes con SIDA.⁶⁶ Las mismas secuencias de ADN semejantes a herpesvirus se han reportado después en tejido de SK de pacientes que no tienen SIDA⁶⁷⁻⁶⁹ y en la biopsia de ganglios linfáticos de pacientes con enfermedad de Castleman multicéntrica.⁷⁰

El HVH-8 se ha propagado en cultivos celulares⁷¹⁻⁷³ y se parece mucho a herpesvirus gama recién identificados de monos rhesus.⁷⁴ Se han desarrollado varios estudios serológicos.⁷⁵⁻⁷⁷ Uno, que detecta anticuerpos contra un antígeno nuclear asociado a latencia, encuentra seropositividad en el 1 a 2 por ciento de los donadores de sangre VIH negativos, en 30 por ciento de los hemofílicos VIH positivos, receptores de transfusión y mujeres, y en más del 80 por ciento de los pacientes con infección por VIH y SK.

El papel etiológico del HVH-8 en el SK u otras condiciones no se ha establecido, aunque es clara la evidencia de una asociación. Los estudios de susceptibilidad del HVH-8 a los medicamentos antivirales sugieren resistencia relativa al aciclovir y penciclovir pero susceptibilidad al ganciclovir, foscarnet y cidofovir.^{78,79}

Bibliografía

1. Whitley RJ, Kimberlin DW, Roizman B: Herpes simplex viruses. Clin Infect Dis 26:541, 1998 [PMID 9524821]

2. Fleming DT, McQuillan GM, Johnson RE, et al: Herpes simplex virus type 2 in the United States, 1976 to 1994. *N Engl J Med* 337:1105, 1997 [PMID 9329932]
3. Wald A, Corey L, Cone R, et al: Frequent genital herpes simplex virus 2 shedding in immunocompetent women—effect of acyclovir treatment. *J Clin Invest* 99:1092, 1997 [PMID 9062368]
4. Sucato G, Wald A, Wakabayashi E, et al: Evidence of latency and reactivation of both herpes simplex virus (HSV)-1 and HSV-2 in the genital region. *J Infect Dis* 177:1069, 1998
5. Tedder DG, Ashley R, Tyler KL, et al: Herpes simplex virus infection as a cause of benign recurrent lymphocytic meningitis. *Ann Intern Med* 121:334, 1994 [PMID 8042822]
6. Murakami S, Mizobuchi M, Nakashiro Y, et al: Bell palsy and herpes simplex virus: identification of viral DNA in endoneurial fluid and muscle. *Ann Intern Med* 124:27, 1996
7. Yamamoto LJ, Tedder DG, Ashley R, et al: Herpes simplex virus type 1 DNA in cerebrospinal fluid of a patient with Mollaret's meningitis. *N Engl J Med* 325:1082, 1991 [PMID 1653900]
8. Brown ZA, Vontver LA, Benedetti J, et al: Effects on infants of a first episode of genital herpes during pregnancy. *N Engl J Med* 317:1246, 1987 [PMID 2823137]
9. Prober CG, Corey L, Brown ZA, et al: The management of pregnancies complicated by genital infections with herpes simplex virus. *Clin Infect Dis* 15:1031, 1992 [PMID 1457634]
10. Frenkel LM, Garratty EM, Shen JP, et al: Clinical reactivation of herpes simplex virus type 2 infection in seropositive women with no history of genital herpes. *Ann Intern Med* 118:414, 1993 [PMID 8439114]
11. Whitley R, Arvin A, Prober C, et al: Predictors of morbidity and mortality in neonates with herpes simplex virus infections. *N Engl J Med* 324:450, 1991 [PMID 1988830]
12. Libman MD, Dascal A, Kramer MS, et al: Strategies for the prevention of neonatal infection with herpes simplex virus: a decision analysis. *Rev Infect Dis* 13:1093, 1991 [PMID 1663650]
13. Erlich KS, Mills J, Chatis P, et al: Acyclovir-resistant herpes simplex virus infections in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 320:293, 1989 [PMID 2536136]
14. Swetter SM, Hill EL, Kern ER, et al: Chronic vulvar ulceration in an immunocompetent woman due to acyclovir-resistant, thymidine kinase deficient herpes simplex virus. *J Infect Dis* 177:543, 1998 [PMID 9498430]
15. Safrin S, Crumacker C, Chatis P, et al: A controlled trial comparing foscarnet with vidarabine for acyclovir-resistant mucocutaneous herpes simplex in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 325:551,

1991 [PMID 1649971]

16. Kust RG, Straus SE: Postherpetic neuralgia-pathogenesis, treatment and prevention. *N Engl J Med* 335:32, 1996
17. Enders G, Miller E, Craddock-Watson J, et al: Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. *Lancet* 334:1548, 1994
18. Burke DG, Kalayjian RC, Vann VR, et al: Polymerase chain reaction detection and clinical significance of varicella zoster virus in cerebrospinal fluid from human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis* 176:1080, 1997 [PMID 9333172]
19. Varicella vaccine. *Med Lett Drugs Ther* 37:55, 1995
20. Shepp DH, Dandliker PS, Meyers JD: Treatment of varicella-zoster virus infection in severely immunocompromised patients: a randomized comparison of acyclovir and vidarabine. *N Engl J Med* 314:208, 1986 [PMID 3001523]
21. Wood MJ, Johnson RW, McKendrick MW, et al: A randomized trial of acyclovir for 7 days or 21 days with and without prednisolone for treatment of acute herpes zoster. *N Engl J Med* 330:896, 1994 [PMID 8114860]
22. Whitley RJ, Weiss H, Gnann JW Jr, et al: Acyclovir with and without prednisone for the treatment of herpes zoster-a randomized placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 125:376, 1996
23. Safran S, Berger TG, Gilson I, et al: Foscarnet therapy in five patients with AIDS and acyclovir-resistant varicella-zoster virus infection. *Ann Intern Med* 115:19, 1991 [PMID 1646585]
24. Tying S, Barbarash RA, Nahlik JE, et al: Famciclovir for the treatment of acute herpes zoster: effects on acute disease and postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 123:89, 1995 [PMID 7778840]
25. Beutner KL, Friedman DJ, Forszpaniak C, et al: Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. *Antimicrob Agents Chemother* 39:1546, 1995
26. Eddleston M, Peacock S, Juniper M, et al: Severe cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. *Clin Infect Dis* 24:52, 1997 [PMID 8994755]
27. de Otoro J, Gavalda J, Murio E, et al: Cytomegalovirus disease as a risk factor for graft loss and death after orthotopic liver transplantation. *Clin Infect Dis* 26:865, 1998
28. Meyers JD, Flournoy N, Thomas ED: Nonbacterial pneumonia after allogeneic marrow transplantation: a review of ten years' experience. *Rev Infect Dis* 4:1119, 1982 [PMID 6296961]

29. Jacobson MA, Mills J: Serious cytomegalovirus disease in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): clinical findings, diagnosis, and treatment. *Ann Intern Med* 108:585, 1988
30. Goodgame RW: Gastrointestinal cytomegalovirus disease. *Ann Intern Med* 119:924, 1993
31. Kim YS, Hollander H: Polyradiculopathy due to cytomegalovirus: report of two cases in which improvement occurred after prolonged therapy and review of the literature. *Clin Infect Dis* 17:32, 1993 [PMID 8394748]
32. Arribas JR, Storch GA, Clifford DB, et al: Cytomegalovirus encephalitis. *Ann Intern Med* 125:577, 1996
33. Jacobson M: Treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 337:105, 1997
34. McCutchan JA: Cytomegalovirus infections of the nervous system in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 20:747, 1995
35. Humar A, Wood S, Lipton J, et al: Effect of cytomegalovirus infection on 1-year mortality rates among recipients of allogeneic bone marrow transplants. *Clin Infect Dis* 26:606, 1998
36. Spector SA, Wong R, Hsia K, et al: Plasma cytomegalovirus (CMV) DNA load predicts CMV disease and survival in AIDS patients. *J Clin Invest* 101:497, 1998 [PMID 9435323]
37. Bowen EF, Emery VC, Wilson P, et al: Cytomegalovirus polymerase chain reaction viraemia in patients receiving ganciclovir maintenance therapy for retinitis. *AIDS* 12:605, 1998 [PMID 9583600]
38. Bowden RA, Sayers M, Flournoy N, et al: Cytomegalovirus immune globulin and seronegative blood products to prevent primary cytomegalovirus infection after marrow transplantation. *N Engl J Med* 314:1006, 1998
39. Jabs DA, Enger C, Dunn JP, et al: Cytomegalovirus retinitis and viral resistance: ganciclovir resistance. *J Infect Dis* 177:770, 1998 [PMID 9498461]
40. Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group in Collaboration with the AIDS Clinical Trials Group: Mortality in patients with the acquired immunodeficiency syndrome treated with either foscarnet or ganciclovir for cytomegalovirus retinitis. *N Engl J Med* 326:213, 1992
41. Sixbey JW, Lemon SM, Pagano JS: A second site for Epstein-Barr virus shedding: the uterine cervix. *Lancet* 2:1122, 1986 [PMID 2877273]
42. Sawyer RN, Evans AS, Niederman JC, et al: Prospective studies of a group of Yale University freshmen: I. Occurrence of infectious mononucleosis. *J Infect Dis* 123: 263, 1971

43. Cohen JL: Epstein-Barr virus and the immune system. JAMA 278:510, 1997
44. Portnoy J, Ahronheim GA, Ghibu F, et al: Recovery of Epstein-Barr virus from genital ulcers. N Engl J Med 311:966, 1984 [PMID 6088983]
45. Schooley RT, Carey RW, Miller G, et al: Chronic Epstein-Barr virus infection associated with fever and interstitial pneumonitis: clinical and serologic features and response to antiviral chemotherapy. Ann Intern Med 104:636, 1986 [PMID 3008616]
46. Razzouk BI, Srinivas S, Sample CE, et al: Epstein-Barr virus DNA recombination and loss in sporadic Burkitt's lymphoma. J Infect Dis 173:529, 1996 [PMID 8627013]
47. McClair KL, Leach CT, Jenson HB, et al: Association of Epstein-Barr virus with leiomyosarcomas in young people with AIDS. N Engl J Med 332:12, 1995
48. Lee ES, Locker J, Nalesnik M, et al: The association of Epstein-Barr virus with smooth-muscle tumors occurring after organ transplantation. N Engl J Med 332:19, 1995 [PMID 7990861]
49. Dockrell DH, Strickler JG, Paya CV: Epstein-Barr virus-induced T cell lymphoma in solid organ transplant recipients. Clin Infect Dis 26:180, 1998 [PMID 9455529]
50. Papadopoulos EB, Ladanyi M, Emanuel D, et al: Infusions of donor leukocytes to treat Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders after allogeneic bone marrow transplantation. N Engl J Med 330:1185, 1994 [PMID 8093146]
51. Salahuddin SZ, Ablashi DV, Markham PD, et al: Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. Science 234:596, 1986 [PMID 2876520]
52. Lopez C, Pellett P, Stewart J, et al: Characteristics of human herpesvirus-6. J Infect Dis 157:1271, 1988 [PMID 3259614]
53. Inoue N, Dambaugh TR, Pellett PE: Molecular biology of human herpesviruses 6A and 6B. Infect Agents Dis 2:343, 1994
54. Hall CB, Caserta MT, Schnabel KC, et al: Persistence of human herpesvirus 6 according to site and variant: possible greater neurotropism of variant A. Clin Infect Dis 26:132, 1998
55. Hall CB, Long CE, Schnabel KC, et al: Human herpesvirus-6 infection in children: a prospective study of complications and reactivation. N Engl J Med 331:432, 1994 [PMID 8035839]

56. Levy J, Ferro F, Greenspan D, et al: Frequent isolation of HHV6 from saliva and high prevalence of the virus in the population. *Lancet* 335:1047, 1990 [PMID 1970369]
57. Leach CT, Newton ER, McParlin S, et al: Human herpesvirus 6 infection of the female genital tract. *J Infect Dis* 169:1281, 1994 [PMID 8195604]
58. Akashi K, Eizuru Y, Sumiyoshi Y, et al: Severe infectious mononucleosis-like syndrome and primary human herpesvirus 6 infection in an adult. *N Engl J Med* 329:168, 1993 [PMID 8390615]
59. Cone RW, Hackman RC, Huang MLW, et al: Human herpesvirus 6 in lung tissue from patients with pneumonitis after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 329:156, 1993 [PMID 8390614]
60. Knox KK, Carrigan DR: Disseminated active HHV-6 infections in patients with AIDS. *Lancet* 343:577, 1994 [PMID 7906332]
61. Singh N, Carrigan DR: Human herpesvirus-6 in transplantation: an emerging pathogen. *Ann Intern Med* 124:1065, 1996 [PMID 8633821]
62. Frenkel N, Schirmer EC, Wyatt LS, et al: Isolation of a new herpesvirus from human CD4⁺ T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 87:748, 1990 [PMID 2153965]
63. Wyatt LS, Frenkel N: Human herpesvirus 7 is a constitutive inhabitant of adult human saliva. *J Virol* 66:3206, 1992 [PMID 1348548]
64. Levy JA: Three new human herpes viruses (HHV 6, 7, and 8). *Lancet* 349:558, 1997
65. Hall CB: Human herpesviruses at sixes, sevens, and more. *Ann Intern Med* 127:481, 1997
66. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, et al: Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 266:1865, 1994 [PMID 7997879]
67. Moore PS, Chang Y: Detection of herpesvirus-like DNA sequences in Kaposi's sarcoma in patients with and those without HIV infection. *N Engl J Med* 332:1181, 1995 [PMID 7700310]
68. Cesarman E, Chang Y, Moore PS, et al: Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-related body-cavity-based lymphomas. *N Engl J Med* 332:1186, 1995
69. Huang YQ, Li JJ, Kaplan MH, et al: Human herpesvirus-like nucleic acid in various forms of Kaposi's sarcoma. *Lancet* 345:759, 1995 [PMID 7891487]

70. Soulier J, Grollet L, Oksenhendler E, et al: Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in multicentric Castleman's disease. *Blood* 86:1276, 1995 [PMID 7632932]
71. Renne R, Zhong W, Herndier B, et al: Lytic growth of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus 8) in culture. *Nat Med* 2:342, 1996 [PMID 8612236]
72. Foreman KE, Friborg J Jr, Kong WP, et al: Propagation of a human herpesvirus from AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med* 336:163, 1997 [PMID 8988896]
73. Vierra J, Huang ML, Koelle DM, et al: Transmissible Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus 8) in saliva of men with a history of Kaposi's sarcoma. *J Virol* 71:7083, 1997
74. Desrosiers RC, Sasseville VG, Czajak SC, et al: A herpesvirus of rhesus monkeys related to the human Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *J Virol* 71:9764, 1997 [PMID 9371642]
75. Kedes DH, Ganem D, Ameli N, et al: The prevalence of serum antibody to human herpesvirus 8 (Kaposi sarcoma-associated herpesvirus) among HIV-seropositive and high-risk HIV-seronegative women. *JAMA* 277:478, 1997 [PMID 9020272]
76. Lennett E, Blackbourn DJ, Levy JA: Antibodies to human herpesvirus type 8 in the general population and in Kaposi's sarcoma patients. *Lancet* 348:858, 1996
77. Gao SJ, Kingsley L, Hoover DR, et al: Seroconversion to antibodies against Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-related latent nuclear antigens before the development of Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med* 335:233, 1996 [PMID 8657239]
78. Kedes DH, Ganem D: Sensitivity of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus replication to antiviral drugs: implications for potential therapy. *J Clin Invest* 99:2082, 1997 [PMID 9151779]
79. Neyts J, De Clercq E: Antiviral drug susceptibility of human herpesvirus 8. *Antimicrob Agents Chemother* 41:2754, 1997 [PMID 9420052]

Figuras



Figura 1 Lesiones genitales por herpes simple Las lesiones genitales por herpes simple en los hombres se presentan a menudo como vesículas agrupadas en la base del pene.



Figura 2 Herpes perianal Las infecciones perianales por herpes simple en pacientes inmunocomprometidos pueden ser graves y prolongadas.



Figura 3 Paroniquia herpética Las paroniquias herpéticas en los dedos de las manos con frecuencia se diagnostican erróneamente como infecciones estafilocócicas.



Figura 4 Lesiones por herpes zoster El herpes zoster tiene sobre todo localización torácica y distribución en dermatomas. Puede ocurrir diseminación cutánea, como se observa en este paciente, así como visceral, cuando la inmunidad está gravemente alterada.



Figura 5 Retinitis por citomegalovirus La retinitis por citomegalovirus puede producir hemorragias, exudados y eventualmente ceguera.