Colección

Entrevistas a Expertos

Dr. Horacio López

Aciclovir en el Tratamiento de las Infecciones por Virus Herpes

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Entrevistas a Expertos

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Directora PEMC-SIIC
Rosa María Hermitte

SIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer, Avda. Belgrano 430 (C1092AAR), Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4342 4901
comunicaciones@siicsalud.com
www.siic.info

La presente edición de *Entrevistas a Expertos* (EE) incluye la entrevista exclusiva a el Dr. Horacio López, seleccionada por el laboratorio Elea. El Departamento Editorial de SIIC realizó la supervisión científica, adecuación y aplicación de imágenes, diseño y adaptación literaria de esta versión impresa que reproduce con fidelidad los conceptos transmitidos por el Dr. Horacio López. La entrevista ingresa a SIIC *Data Bases* en julio de 2009. Colección Entrevistas a Expertos (EE), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley Nº 11.723.

Aciclovir en el Tratamiento de las Infecciones por Virus Herpes

Dr. Horacio López
Profesor Titular, Departamento de Medicina, Orientación Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, UBA, Buenos Aires, Argentina.
Director Médico del Centro de Infectología (Institución Afiliada a la Facultad de Medicina de la UBA), Buenos Aires, Argentina.

¿A qué familia de antivirales pertenece el aciclovir?

El aciclovir es el primer nucleósido purínico sintético con actividad antiviral frente a diferentes virus herpes. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la replicación del ADN viral al interferir con la ADN polimerasa.

¿Cuál es su mecanismo de acción?

Este antiviral penetra en la célula infectada por herpes y es fosforilado a monofosfato de aciclovir por la timidina quinasa viral. Las enzimas celulares lo fosforilan a la forma de trifosfato y la ADN polimerasa cataliza su incorporación dentro de la cadena de ADN viral, lo que resulta en la inhibición de la replicación viral (terminación obligada de la cadena de ADN). De esta manera, la forma activa de la droga es el trifosfato de aciclovir.

Este fármaco es selectivamente activado en las células infectadas por herpesvirus. La concentración de trifosfato de aciclovir es 40 veces superior en las células infectadas que en aquellas no infectadas. Su actividad es insignificante en las células no infectadas o en las infectadas por otros virus. Finalmente, el trifosfato de aciclovir inhibe la replicación viral por competición directa con la trifosfato desoxiguanosina.

¿Cómo se clasifican los virus de la familia Herpesviridae?

Los virus herpes son miembros de la familia Herpesviridae, con características comunes entre ellos, como su capacidad de establecer estados de latencia luego de infección primaria y de reactivarse con ciertos desencadenantes como la depresión del sistema inmunitario, estados de estrés, etcétera.

Hay alrededor de 100 virus identificados que infectan a un amplio espectro de especies del reino animal. Sólo ocho de ellos están reconocidos como patógenos para el hombre: virus de Epstein-Barr (VEB), virus varicela zoster (VVZ), herpes simple tipo 1 y tipo 2 (VHS-1 y VHS-2), citomegalovirus (CMV), y los herpes virus humano tipo 6, 7 y 8 (HVH-6, HVH-7 y HVH-8). El tipo 8 también se conoce como Herpesvirus asociado con el sarcoma de Kaposi.

Los herpesvirus se clasifican en tres subfamilias según la organización y la homología de su genoma, el espectro de hospederos y otras propiedaes biológicas. El VHS-1, el VHS-2 y el VVZ pertenecen a la subfamilia de los herpesvirus alfa; el VEB y el HVH-8 corresponden a los denominados herpesvirus gamma y los restantes integran el grupo de los herpesvirus beta.

¿Cuáles son las principales indicaciones del aciclovir?

Los herpes virus producen un amplio espectro de manifestaciones clínicas que pueden agruparse en síndromes mucocutáneos, viscerales, del sistema nervioso y también participan en la patogenia de algunos tumores (VEB y HVH-8). El aciclovir está indicado en: infecciones de la piel y las mucosas por virus herpes simple, herpes genital, herpes zóster, varicela, encefalitis por VHS-1 y VHS-2, queratitis por VHS, infección neonatal por VHS, e infección visceral por VHS (esofagitis, neumonitis, hepatitis).

De acuerdo con la vía de administración, ¿cuáles son las formulaciones disponibles en el mercado farmacéutico?

Para la administración oral hay comprimidos de 400 y 800 mg, cápsulas de 200 mg, y una suspensión oral; para la administración tópica hay crema y un ungüento que contiene 8 g/100 ml; en tanto que para administración intravenosa se presenta en ampollas de 500 mg. También hay gotas oftámicas para pacientes con queratitis herpéfica.

Dado que la encefalitis herpética una de sus principales indicaciones, ¿cómo se confirma este diagnóstico?

Todos los virus de la familia herpes tienen la propiedad de poder afectar el sistema nervioso, provocando cuadros de meningoencefalitis, mielitis aguda y polirradiculitis. El herpes simple es la causa más frecuente de encefalitis viral aguda no epidémica en la población general. El diagnóstico de la meningoencefalitis herpética se basa en una tríada clínica inespecífica integrada por fiebre, cefalea y convulsiones asociada a cambios de carácter o manifestaciones psiquiátricas. El examen del líquido cefalorraquídeo (LCR) muestra que se trata de una meningitis a líquido claro con hiperproteinorraquia, glucorraquia normal y pleocitosis con predominio mononuclear.

También se pueden utilizar métodos complementarios de neurodiagnóstico como el electroencefalograma (EEG) y la resonancia magnética nuclear (RMN). El EEG es sensible pero menos específico. Se suele hallar un foco temporal con descargas periódicas epileptiformes lateralizadas con complejos de ondas lentas que tienen lugar

a intervalos de 2 a 3 segundos. Las alteraciones en el EEG no se correlacionan con la gravedad del cuadro clínico. Sin embargo, la mejoría se corresponde con un mejor pronóstico.

La RMN puede mostrar edema y hemorragia en los lóbulos temporales y en la región inferior de los lóbulos frontales. Estas lesiones son en principio unilaterales y luego, de no mediar un tratamiento específico, se vuelven bilaterales. El compromiso de ambos lóbulos temporales es característico de la encefalitis herpética y, si bien su hallazgo es más tardío, debe hacer sospechar fuertemente el diagnóstico. Las alteraciones en la RMN se observan en el 90% de los pacientes confirmados por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en LCR. Para la confirmación del diagnóstico éste último método es de gran utilidad. Resulta positivo en más del 80% de los casos luego de 5 a 7 días del inicio de los síntomas.

¿Qué importancia epidemiológica tiene la meningoencefalitis por este herpes virus?

Es la causa más frecuente de encefalitis viral esporádica aguda. Después del período neonatal, el principal agente etiológico es el VHS-1, en el 95% de los casos. La encefalitis herpética neonatal, en cambio, es producida en la mayoría de casos por el VHS-2 cuando la madre tiene lesiones genitales activas en el momento del parto y no se realiza la cesárea preventiva correspondiente.

La encefalitis herpética del adulto afecta a personas de cualquier edad y sexo. El 30% son menores de 20 años y el 50% de los casos son mayores de 50. La mayoría de las encefalitis luego de una infección primaria se presentan en los menores de 18 años. Las manifestaciones clínicas consisten en fiebre, cambios de la conducta, convulsiones focales, cefaleas y dificultades en el habla. Sin tratamiento, la mortalidad es del 70% y sólo entre el 2.5% y el 5% de los pacientes que sobreviven al cuadro neurológico recuperan las funciones neurocognitivas sin secuelas.

¿Cuál es el tratamiento de la encefalitis herpética del adulto con aciclovir?

El tratamiento recomendado para la encefalitis herpética es el aciclovir por vía intravenosa en dosis de 10 mg/kg cada 8 horas o 30 mg/kg/día, durante 14 a 21 días. Sin embargo, algunos autores sugieren mantener el tratamiento con aciclovir hasta la negativización de la PCR en el LCR. Este fármaco mostró tener eficacia superior y mejor perfil de seguridad que la vidarabina. A pesar de esto, la mortalidad a 18 meses es de alrededor del 28%.

Existen diferentes factores que pueden influir en el pronóstico: la edad mayor de 30 años, el nivel de conciencia al momento del ingreso (Glasgow < 6), el tiempo de evolución de los síntomas (más de 4 días antes del inicio del tratamiento) y la mayor carga viral.

¿Cuál es su biodisponibilidad cuando se administra por vía oral?

La biodisponibilidad de aciclovir oral es de entre 15% y 21%. La concentración plasmática del antiviral es de 0.4 a 0.8 µg/ml después de la administración de 200 mg por boca y se incrementa a 1.6 µg/ml con la dosis de 800 mg oral. Los alimentos no modifican su absorción.

Se distribuye ampliamente en todos los fluidos corporales y su unión a las proteínas es menor del 20%. La concentración que alcanza en el líquido cefalorraquídeo es entre 30% y 50% de los niveles plasmáticos y resulta suficiente para el tratamiento de la encefalitis herpética. En secreciones vaginales su concentración es superior a la del plasma (15% a 170%) y en el líquido de las vesículas provocadas por el VVZ es similar a la plasmática.

La vida media plasmática del aciclovir es de alrededor 2.5 a 3 horas (rango 1.5-6.3) en los adultos con función renal normal y de 19.5 hs en los pacientes anúricos.

La eliminación es fundamentalmente renal, entre el 60% y el 91% de la dosis administrada se elimina por filtrado glomerular y secreción tubular. En los pacientes con función renal alterada (depuración de creatinina entre 50 y 10 ml/min) la dosis debe ser modificada y la droga deberá administrarse cada 12 a 24 horas. Cuando la depuración de la creatinina es inferior a 10 ml/min se administrará cada 24 horas. Es dializable (no en diálisis peritoneal) y la hemodiálisis remueve entre el 33% al 60% del antiviral, por lo cual se recomienda una dosis de 6.2 mg/kg después del procedimiento.

¿Qué efectos adversos tiene?

El aciclovir es bien tolerado por vía oral o intravenosa. Esta última puede causar flebitis y erupción vesicular en la zona de administración. Raramente se observa eritema cutáneo, diaforesis, hematuria, hipotensión, cefaleas y náuseas. Aproximadamente entre 1% y 4% de los pacientes que reciben aciclovir intravenoso presentan manifestaciones de neurotoxicidad como letargia, confusión, obnubilación, delirio, convulsiones, extrapiramidalismo, inestabilidad autonómica o coma. Estos síntomas generalmente pueden observarse entre 1 a 3 días de iniciado el tratamiento en pacientes con alteración de la función renal y es debido al incremento de los niveles plasmáticos. La disfunción renal reversible puede tener lugar en el 5% de los casos. También puede causar nefropatía por cristales y, raramente, nefritis intersticial. En general, la nefrotoxicidad se resuelve con la suspensión de la droga y la expansión del volumen plasmático.

Con poca frecuencia, aciclovir oral ha sido asociado con la aparición de náuseas, diarrea, exantemas y cefaleas. En los niños puede causar neutropenia.

En los estudios *in vitro* con altas concentraciones de la droga se observó actividad mutagénica. Sin embargo, en los estudios efectuados en animales no se demostró actividad inmunosupresora, carcinogenética o teratogénica.

El aciclovir se clasifica dentro de la categoría C de riesgo en el embarazo. Sólo se utilizará en aquellos casos en los que previamente la valoración riesgo-beneficio de su aplicación aconseje su empleo. Estudios realizados en humanos muestran que el fármaco puede aparecer en la leche materna.

¿Presenta alguna interacción farmacológica?

Con zidovudina puede causar somnolencia y letargia; con ciclosporina se ha detectado aumento del riesgo de nefrotoxicidad; el probenecid y la cimetidina disminuyen la depuración renal de aciclovir, en tanto que la depuración renal de metotrexato disminuye con aciclovir.

¿En qué situaciones puede emplearse aciclovir de manera profiláctica en sujetos inmunocompetentes?

Básicamente en tres situaciones: supresión crónica para prevenir las recurrencias del herpes genital, profilaxis para las reactivaciones del herpes labial recidivante y profilaxis posexposición a la varicela.

¿Cuándo se indica profilaxis con aciclovir en pacientes con sida?

En los pacientes VIH seropositivos la profilaxis primaria para las infecciones por VHS-1 y VHS-2 no está indicada ya que las infecciones agudas se pueden controlar adecuadamente. Sin embargo, en aquellas personas que tienen recurrencias (más de 6 episodios por año) o presentaciones con formas clínicas muy graves, la terapia supresiva prolongada puede estar recomendada.

Bibliografía

1. Wagstaff AJ, Faulds D, Goa KL. Aciclovir: A reappraisal of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. Drugs 47:153-205, 1994.
2. Cooper DA, Pehrson PO, Pedersen C, et al. The efficacy and safety of zidovudine alone or as cotherapy with acyclovir for the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex: A double-blind randomized trial. European-Australian Collaborative Group. AIDS 7:197-207, 1993.
3. Tunkel A, Glaser C, Bloch K, et al. The management of encephalitis: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 47:303-327, 2008.
4. De Biasi R, Tyler K. Molecular methods for diagnosis of viral encephalitis. Clin Microbiol Rev 17:903-925, 2004.
5. Whitley R, Kimberlin D, Roizman B. Herpes simplex viruses. Clin Infect Dis 26:541-55, 1998.
6. Whitley R. Herpes simplex encephalitis: Adolescents and adults. Antiviral Research 71:141-148, 2006.
7. Boivin G. Diagnosis of Herpesvirus infections of the central nervous system. Herpes 11(Suppl.2):48-56, 2004.
8. Balfour HH. Antiviral drugs. N Engl J Med 340:1255-1268, 1999.
9. Recomendaciones para el tratamiento y profilaxis de las infecciones oportunistas y otras enfermedades relacionadas en pacientes HIV+. Comisión de SIDA SADI 2008.
10. Whitley RJ, Gnann J. Acyclovir: a decade later. N Engl J Med 327:782-789, 1992.

La Encefalitis por Virus Herpes Simple es una de las Infecciones Neurológicas más Graves

Whitley R

University of Alabama at Birmingham, Birmingham, EE.UU.

Antiviral Research 71(2-3):141-148, Sep 2006

La encefalitis por virus herpes simple es una enfermedad muy grave, a pesar del tratamiento con aciclovir. Los niños y adolescentes representan el 30% de los afectados. El diagnóstico se basa en la detección del ADN del virus mediante reacción en cadena de polimerasa en el líquido cefalorraquídeo.

La infección cerebral por el virus herpes simple (VHS) es la causa más común de encefalitis esporádica fatal en los EE.UU. La encefalitis por VHS (EVHS) afecta en forma característica el lóbulo temporal; esta localización es patognomónica de la enfermedad en los pacientes de más de 3 meses de vida.

A mediados de la década del '60 se identificaron dos subtipos de VHS: el VHS-1, en general asociado con infecciones por encima de la cintura (incluyendo la meningoencefalitis en los adultos), y el VHS-2 que por lo general es causa de infecciones localizadas por debajo de la cintura y de la encefalitis neonatal. Sin embargo, hasta 2006 se aceptó que esta distinción no es estricta –cada vez se reconocen más casos de infección genital por VHS-1–. De hecho, los estudios más recientes confirmaron que cualquiera de los dos subtipos de virus puede ocasionar infección oral o del tracto genital. Sin embargo, la EVHS es casi exclusivamente atribuible al VHS-1.

Patología y patogenia

El virus induce balonización de las células infectadas con degeneración nuclear. Las células pierden la membrana plasmática y forman las clásicas células gigantes multinucleadas. En las personas sanas, la EVHS se asocia con inflamación aguda, congestión o hemorragia, esencialmente en los lóbulos temporales; en los adultos, el compromiso por lo general es asimétrico, mientras que en los recién nacidos el daño se distribuye más ampliamente. Después de 2 semanas aparece necrosis y licuefacción del tejido nervioso. El examen microscópico revela el compromiso de regiones que macroscópicamente no aparecen comprometidas. Los cambios vasculares incluyen necrosis e inflamación perivascular, que se torna muy grave en la segunda y tercera semana de la infección. Los nó-dulos de la glía son comunes después de la segunda semana de infección. La inflamación se caracteriza por un infiltrado de células mononucleares en el espacio perivascular subaracnoideo, gliosis y neuronofagia de células satélite. El compromiso de los oligodendrocitos, la gliosis y la astrocitosis son trastornos frecuentes pero aparecen tardíamente en el curso de la enfermedad. Las inclusiones intranucleares eosinofílicas, si bien sólo se observan en el 50% de los pacientes, avalan el diagnóstico. Esta alteración por lo general se detecta en el transcurso de la primera semana de la infección.

Observaciones generales

Todavía no se comprende con precisión la vía de acceso del virus al cerebro o la reactivación del virus en el lóbulo temporal. La infección primaria en los seres humanos obedece al contacto directo entre las mucosas o la piel erosionada con el virus. La replicación viral en el sitio de la infección es seguida por el transporte de las cápsides virales a las raíces de los ganglios dorsales; a este nivel, el virus entra en estado de latencia. Ocasionalmente, la replicación viral induce infección grave del sistema nervioso. Con posterioridad puede producirse reactivación con proliferación y diseminación del virus a la piel y las mucosas en forma de vesículas y úlceras, respectivamente. En algunos pacientes, la infección primaria puede comprometer otros órganos, además del tejido nervioso central y periférico: infección neonatal diseminada, enfermedad gestacional con compromiso de múltiples órganos y diseminación en el contexto de la terapia inmunosupresora. El compromiso de múltiples órganos es consecuencia de la viremia en un paciente que no puede limitar la replicación del virus a las superficies mucosas.

La infección por el VHS-1 se transmite por gotas de secreciones respiratorias o a través del contacto directo de las secreciones respiratorias; por ejemplo, por el líquido de las vesículas de la boca y de los labios. El VHS-2 por lo general se transmite por contacto sexual. La replicación en la mucosa vaginal o en la piel del pene es seguida por la diseminación del virus a los ganglios de la región sacra.

Patogenia de la encefalitis

La patogenia de la EVHS en los niños de más de 3 meses de vida, en los adolescentes y en los adultos no se conoce por completo. La enfermedad del sistema nervioso central puede ser secundaria a la infección primaria (en un tercio de los casos) o a infección recurrente. Por lo general, la infección primaria se produce en los sujetos de menos de 18 años. En los pacientes con anticuerpos contra el virus, la EVHS sería consecuencia de la reactivación viral. En estos casos, habitualmente se comprueba una coincidencia absoluta entre el ADN del virus aislado en las lesiones periféricas (labios) y en el sistema nervioso central. Cuando son agentes diferentes, la situación es más difícil de comprender.

Todavía se debate la vía de acceso del virus al cerebro en el contexto de la infección primaria. Aunque los estudios en animales sugirieron la

diseminación por el tracto olfatorio y por los nervios trigeminales, no se sabe cuál de estas vías participa en la infección del sistema nervioso central en los seres humanos. No obstante, la distribución anatómica de los nervios del tracto olfatorio en el sistema límbico y el aislamiento del virus a partir del lóbulo temporal avalan esta vía de transmisión. De hecho, algunos estudios demostraron, por microscopia electrónica, partículas virales en el tracto olfatorio.

La reactivación viral como causa de la EVHS también es un aspecto discutido. Aunque no existen dudas de que el virus permanece en estado latente en el sistema nervioso, su reactivación neurológica es una teoría. También se sugirió que la reactivación podría tener lugar en el bulbo olfatorio; desde allí, el virus podría diseminarse al sistema nervioso central. No obstante, si bien la reactivación del virus en el ganglio trigeminal es un fenómeno frecuente (herpes labial recurrente), la EVHS no es común. La inmunidad del huésped cumpliría un papel importante pero todavía desconocido. Debe destacarse que la EVHS no es más frecuente en los pacientes con compromiso inmunológico en comparación con los sujetos con inmunidad normal. Sin embargo, en los pacientes con afección de la respuesta inmunitaria, la EVHS se asocia con manifestaciones clínicas atípicas.

Manifestaciones clínicas

La infección cerebral por el VHS es una de las infecciones virales cerebrales más graves. Se estima que la incidencia de la EVHS es de 1 en 250 000 a 1 en 500 000 casos por año. Antes de la aparición de la encefalitis por el virus del Nilo Occidental, la EVHS representaba, en los EE.UU., el 10% al 20% de todas las encefalitis virales.

Los costos asociados con la EVHS son sustanciales, no sólo en el período agudo sino también como consecuencia de las importantes secuelas. Aparece en cualquier momento del año y en sujetos de todas las edades; alrededor del 30% afecta a pacientes de menos de 20 años, pero de más de 6 meses, y aproximadamente la mitad se produce en individuos de más de 50 años. La enfermedad afecta por igual a hombres y mujeres.

En los pacientes no tratados o en aquellos que reciben fármacos inadecuados, el índice de mortalidad es superior al 70%; sólo aproximadamente el 2.5% de todos los pacientes (9.1% de los supervivientes) se recupera totalmente desde el punto de vista físico y neurológico.

Diagnóstico

El *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID) *Collaborative Antiviral Study Group* (CASG) comparó las manifestaciones clínicas en los pacientes con biopsias cerebrales positivas y en aquellos con biopsias cerebrales negativas. Esta es la única estrategia certera para distinguir entre la EVHS y otras situaciones que pueden simularla. En sólo 195 de los 432 sujetos (45%) evaluados por EVHS y hallazgos neurológicos focales se aisló el virus del tejido cerebral. Otros tres pacientes presentaron hallazgos clínicos y serológicos compatibles con la infección; en ellos, posteriormente se confirmó la presencia de ADN del VHS en el líquido cefalorraquídeo (LCR) por reacción en cadena de polimerasa (PCR). Aproximadamente un tercio de los pacientes tenía menos de 18 años. En la serie mencionada, los hallazgos neurológicos focales predijeron EVHS, independientemente de la edad.

Las manifestaciones neurológicas más frecuentes en los sujetos con un proceso encefalítico focal incluyen el trastorno de la conciencia en combinación con signos neurológicos focales, la pleocitosis y el aumento de las proteínas en el LCR, la ausencia de bacterias y de hongos en el LCR y las alteraciones focales en el electroencefalograma, en la tomografía computarizada (TC) o en el centellograma cerebral con tecnecio. La resonancia magnética nuclear es un procedimiento diagnóstico más sensible pero todavía no se dispone de datos definitivos.

La frecuencia de cefalea y de pleocitosis es mayor en los pacientes con EVHS confirmada respecto de aquellos con otras patologías. La fiebre y los cambios en la personalidad son manifestaciones características, independientemente de la edad de los pacientes. En cambio, las convulsiones focales o generalizadas sólo se producen en alrededor de las dos terceras partes de los pacientes con EVHS confirmada. Los síntomas y signos clínicos son, por lo tanto, inespecíficos. El estudio del LCR está indicado en todos los pacientes con trastornos de la conciencia, a menos que presenten hipertensión intracraneana. En el LCR se evalúan los parámetros bioquímicos y se realiza la PCR. Sin embargo, los hallazgos no son específicos de la EVHS y pueden aparecer también en otras neuroinfecciones. En la medida que la infección evoluciona se comprueba el aumento de las proteínas y de las células, con predominio de los linfocitos. El promedio de pleocitosis en el LCR es de 100 cél/µl y el de hiperproteinorraquia, de 100 mg/dl. Aproximadamente el 5% al 10% de los pacientes no tiene alteraciones en el primer estudio del LCR. Este fenómeno es particularmente frecuente en los niños. Sin embargo, un nuevo análisis en el transcurso de las 24 horas siguientes por lo general revela los cambios bioquímicos característicos, en especial en pacientes con sintomatología compatible (fiebre, encefalopatía, compromiso del sensorio).

Los hallazgos focales en el electroencefalograma incluyen la actividad de ondas lentas y las espigas y las descargas epileptiformes periódicas lateralizadas que surgen en el lóbulo temporal. Al principio de la enfermedad sólo suele haber compromiso de un lóbulo temporal; en el transcurso de la semana, se ve afectado el lóbulo contralateral. Las alteraciones en el electroencefalograma se asocian con una sensibilidad del 84% y con una especificidad del 32.5%. La TC revela áreas de baja densidad (hipodensas); las lesiones hemorrágicas por lo general son más tardías. El compromiso de los dos lóbulos temporales es más frecuente en los pacientes que no reciben el tratamiento apropiado. Ningún estudio de diagnóstico neurológico es lo suficientemente específico para establecer el diagnóstico definitivo de EVHS; en cambio, el aislamiento del virus en el tejido cerebral y, más recientemente, la PCR en el LCR confirman el diagnóstico. Aunque la biopsia cerebral sigue siendo útil en ciertos pacientes, el

procedimiento se asocia con complicaciones en el 3% de los casos.

Evaluación serológica

La seroconversión no es de utilidad porque la mayoría de los pacientes con EVHS tiene anticuerpos en el momento inicial de la enfermedad. Además, la reactivación cutánea (herpes labial) puede asociarse con el aumento del título de anticuerpos. La elevación del título de anticuerpos en 4 veces sólo es útil para el diagnóstico retrospectivo. La correlación entre el título de anticuerpos en suero y LCR de 20 o menor, mejora la sensibilidad cuando se efectúa dentro de los primeros 10 días del inicio de los síntomas.

Detección del ADN viral por PCR

La detección del ADN del virus por PCR del LCR es el procedimiento diagnóstico de elección; se acompaña de una sensibilidad del 94% y de una especificidad del 98%. El material genético del virus persiste en alrededor del 80% de los pacientes una semana o más a pesar del tratamiento antiviral. La carga viral en el LCR parece correlacionarse directamente con la evolución clínica.

Diagnóstico diferencial

En la serie del NIAID CASG, 193 de los 432 pacientes (45%) sometidos a biopsia cerebral por un proceso encefalítico focal tuvieron EVHS. Los abscesos cerebrales, la neurotuberculosis, las infecciones micóticas y los tumores cerebrales son algunos de los diagnósticos diferenciales. Cuando la PCR del LCR es negativa para el VHS es importante considerar aquellas enfermedades potencialmente tratables que clínicamente pueden simular EVHS (abscesos de diversa etiología o empiema subdural, meningoenceflitis por citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, influenza A o echovirus, tumores del SNC, otras meningoenceflitis virales por arbovirus, leucoencefalopatía multifocal progresiva, coriomeningitis linfocitaria y panencefalitis esclerosante subaguda).

Síndromes neurológicos asociados

El herpes genital primario y recurrente se asocia con neuritis localizada en una extremidad y ocasionalmente con mielitis transversa. La incontinencia fecal y urinaria es infrecuente. La meningitis aséptica, en cambio, es un trastorno relativamente común en adultos y en niños. Las infecciones por VHS también pueden asociarse con erupciones cutáneas localizadas (en dermatomas) y con el síndrome de Guillain-Barré. La necrosis retiniana es una complicación tardía de la EVHS.

Tratamiento

La vidarabina es un antiviral eficaz y seguro para el tratamiento de la EVHS. Sin embargo, en la actualidad el aciclovir representa la terapia de primera línea. La edad, la duración de la enfermedad y el nivel de conciencia en el momento en que se inicia el tratamiento antiviral son algunos de los factores que predicen la respuesta. En los pacientes jóvenes, de menos de 30 años y con menos deterioro de la conciencia, la probabilidad de recuperación neurológica es mayor que en los individuos de más edad y con letargo o coma. El índice de mortalidad en los pacientes de más edad y con mayor compromiso neurológico es del 70%. La terapia antiviral debe iniciarse precozmente antes de que se produzcan las lesiones hemorrágicas. El tratamiento con aciclovir reduce la mortalidad a los 6 meses al 19%. El 38% de los pacientes, independientemente de la edad, se recupera por completo; la gran mayoría lo hace con un deterioro neurológico significativo.

En el NIAID CASG, el índice de mortalidad a los 6 y a los 18 meses en los pacientes tratados con vidarabina fue del 55% en comparación con el 19% y el 28%, respectivamente, en los pacientes que recibieron aciclovir. El índice de mortalidad sería algo más bajo en los niños y en los adolescentes. El puntaje en la escala Glasgow tiene un valor pronóstico. Un puntaje de 6 o inferior se asocia con evolución desfavorable, independientemente de la edad del paciente o del antiviral utilizado.

El 13% de los pacientes que recibieron vidarabina se recuperó sin secuelas o sólo con secuelas leves; el 22% tuvo secuelas graves y el 65% falleció durante el seguimiento. Los porcentajes en los sujetos tratados con aciclovir fueron del 38%, 9% y 53%, en igual orden. El tratamiento debe prolongarse durante 14 a 21 días. El aciclovir se indica en dosis de 10 mg/kg cada 8 horas por vía intravenosa.

Consideraciones futuras

La enfermedad neonatal reviste aspectos particulares que deben ser evaluados en profundidad. Asimismo, se requieren investigaciones que analicen la evolución de la EVHS diagnosticada sólo por PCR. Un estudio del NIAID CASG realizado en 2006 intentó establecer la contribución de la carga viral y de la magnitud del daño cerebral en la resonancia magnética en la predicción del pronóstico a largo plazo. También deberá determinarse el papel de la terapia por vía oral, después del tratamiento intravenoso, en la morbilidad global, concluye el experto.

Utilidad de la Reacción en Cadena de la Polimerasa para el Diagnóstico de Infecciones por Herpesvirus

Vrioni G, Kalogeropoulos C, Levidiotou S y colaboradores

University of Ioannina; University Eye Clinic of Ioannina, Ioannina, Grecia

Virology Journal 4(59), Jun 2007

La prueba de la reacción en cadena de la polimerasa consensuada puede ser útil para facilitar el diagnóstico de rutina de las infecciones por los herpesvirus más frecuentes en forma rápida y eficaz.

Los ensayos moleculares basados en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) son un instrumento importante para la detección de diversos herpesvirus compuestos de ADN en los especímenes clínicos, debido a que las cara-terísticas clínicas de las infecciones herpéticas son inespecíficas y no permiten distinguir entre los diferentes virus de la familia herpes. La metodología de la PCR consensuada para herpes utiliza *primers* en los que las secuencias se basan en las secuencias consensuadas en el gen de la polimerasa del ADN de los herpesvirus y permite la detección simultánea de los 6 virus de la familia herpes más frecuentes: herpes simple tipos 1 y 2 (VHS-1 y VHS-2), virus varicela zóster (VVZ), citomegalovirus (CMV), virus de Epstein-Barr (VEB) y herpesvirus humano tipo 6 (HVH-6) por una única PCR.

Los objetivos de este estudio fueron comunicar la experiencia de los autores en los últimos 4 años en la detección de los 6 herpesvirus más frecuentes en distintos especímenes clínicos por medio de la metodología de la PCR consensuada en un laboratorio microbiológico griego e investigar la correlación entre los resultados obtenidos con esta técnica y los datos clínicos.

Métodos

Se analizaron 763 especímenes (115 de líquido cefalorraquídeo [LCR], 102 de humor acuoso, 152 de verrugas genitales, 115 hisopados de piel, 138 hisopados orofaciales, 96 hisopados oculares y 5 lavados broncoalveolares) pertenecientes a 758 pacientes con una amplia gama de manifestaciones clínicas: signos clínicos compatibles con infección por herpesvirus en el sistema nervioso central (SNC), tales como fiebre, alteraciones conductuales agudas, convulsiones o signos neurológicos focales; manifestaciones oculares como queratitis o conjuntivitis, uveítis (en la mayoría, iridociclitis) y retinitis; lesiones genitales, orales o cutáneas y neumonitis.

Las muestras del LCR fueron sometidas a análisis bioquímico (proteínas, glucosa y recuento de linfocitos) y cultivo para bacterias. La PCR se realizó según el protocolo que utiliza la amplificación de genes para buscar los 6 herpesvirus principales involucrados en las infecciones: VHS-1, VHS-2, CMV, VEB, VVZ y HVH-6. Las secuencias de los 6 virus se amplificaron simultáneamente en un único tubo *(monotest)* con la técnica recomendada con *primers* específicos. Estos *primers* consistieron en secuencias correspondientes a una región conservada del gen de la polimerasa del ADN que permitió la amplificación eficiente de las secuencias mutadas en 3′. Como controles positivos se utilizaron plásmidos que contenían las secuencias de los 6 herpesvirus reconocidos por los *primers.*

La sensibilidad y la especificidad se determinaron por el *Quality Control for Molecular Diagnostics* (QCMD) con un panel de VVZ y VHS-1 y diluciones de controles positivos. A fin de analizar la especificidad clínica de la prueba de PCR, se estudió el LCR de pacientes con trastornos neurológicos crónicos sin diagnóstico presuntivo de infección viral en el SNC. Se consultaron retrospectivamente las historias clínicas de los pacientes.

Resultados

Se detectó el ADN de los herpesvirus en 176 de 763 especímenes obtenidos de 171 pacientes (22.5%), de los cuales 38 especímenes correspondieron a niños (38/176, 21.6%). Ciento treinta y cinco muestras clínicas (135/763, 17.7%) se recolectaron de pacientes pediátricos (54 de LCR, 22 de hisopados cutáneos, 47 de hisopados orofaciales y 12 de hisopados oculares). En total, se aislaron 95 VHS-1, 45 VVZ, 21 VHS-2, 8 VHS-1 más VHS-2, 4 CMV, 1 VEB, 1 HVH-6 y 1 VHS-1 más HVH-6. Diez de 115 pacientes tuvieron resultado positivo en el LCR. Se detectó VHS-1 en dos adultos con signos clínicos compatibles con encefalitis; CMV en dos niños con signos clínicos de meningoencefalitis y en dos adultos con signos de encefalitis, uno con linfoma no Hodgkin y otro con leucemia linfocítica crónica en quimioterapia; VVZ en un niño con fiebre, cefalea y rigidez de nuca 6 días después de la aparición de la erupción; EBV y HVH-6 en adultos con infección por VIH y encefalitis y la coinfección de los virus VHS-1 y HVH-6 en un huésped inmunocompetente con encefalitis. En todos los casos se detectó pleocitosis (120-580 cél/mm^3) e hiperproteinorraquia.

Todos los pacientes con infección en el SNC por VHS-y VVZ mejoraron con la terapia con aciclovir. El análisis de las muestras de LCR luego del tratamiento arrojó resultados negativos. Los pacientes con infección por CMV mejoraron con ganciclovir, excepto aquél con leucemia linfocítica crónica, que falleció. Los sujetos con infección por VIH fueron derivados a otro hospital y no se dispuso de datos posteriores.

La mayoría de los especímenes (541/763, 70.9%) se obtuvo de hisopados anogenitales, cutáneos, orofaciales y de vesículas oculares o lesiones con presunción diagnóstica de infección por VHS y VVZ. El VHS-1 se detectó en 9 adultos con lesiones

vesiculares genitales, en 48 con lesiones orolabiales, en 15 niños con gingivoestomatitis, en 8 adultos con queratoconjuntivitis y en 8 niños con conjuntivitis unilateral y herpes labial; las coinfecciones por los virus VHS-1 y VHS-2 se detectaron en 29 casos de lesiones anogenitales. Todos estos pacientes mejoraron con el tratamiento con aciclovir, excepto dos niños con gingivoestomatitis y 6 adultos con herpes genital, en los que se resolvió de manera espontánea.

Se detectó VVZ en 12 pacientes pediátricos con erupción cutánea característica y en 24 adultos con herpes zóster; de estos últimos, 5 presentaron neumonía y el virus se aisló del lavado broncoalveolar. Los pacientes con herpes zóster mejoraron con valaciclovir o famciclovir y aquellos con neumonitis por varicela, con aciclovir. En 8 de 102 casos se detectó VHS-1 (n = 5) y VVZ (n = 3) en el humor acuoso. Los pacientes con infección por el VHS-1 presentaron, en su mayoría (4 de 5), iridociclitis hipertensiva y alteraciones del iris, mientras que el VVZ intraocular causó iridociclitis hipertensiva en dos participantes y síndrome de necrosis retiniana aguda en el restante. El tratamiento se basó en la administración sistémica y tópica de aciclovir en los casos de iridociclitis con buena respuesta; sólo se realizó cirugía intraocular en el paciente con un cuadro de necrosis retiniana aguda.

Todos los casos positivos con esta metodología se confirmaron con PCR dirigida. Hubo concordancia con los resultados del panel del QCMD y las diluciones de los controles. En ninguna de las muestras de LCR de los pacientes sin presunción clínica de neuroinfecciones por herpesvirus se registraron resultados positivos con la prueba de la PCR consensuada.

Discusión y conclusión

Según los autores, el presente es el primer informe sobre la experiencia de un único laboratorio microbiológico desde que se dispone del ensayo de la PCR consensuada para herpes en Grecia. Este método brinda la posibilidad de detectar los herpesvirus en una amplia gama de especímenes clínicos en una única amplificación, lo que constituye una ventaja en la práctica clínica, ya que evita la necesidad de examinar cada muestra por separado para cada virus, es una prueba rápida (8 horas para el proceso de amplificación y detección) y los costos son inferiores. Esta metodología también permite la detección de infecciones herpéticas mixtas, que con los otros métodos probablemente no sean identificadas, y demuestra que el mismo síndrome clínico puede ser provocado por diferentes subtipos de virus de esta familia.

Si bien el significado de las coinfecciones no está aclarado, su reconocimiento es importante para asegurar el tratamiento antiviral adecuado. Los investigadores destacan que es de especial utilidad la aplicación de esta prueba en los especímenes oculares, con beneficios clínicos preferentemente en los casos de iridociclitis hipertensiva sin manifestaciones de queratitis. Por último, los resultados negativos después de la terapia antiviral apropiada indican que la metodología de la PCR consensuada puede ser útil para evaluar la eficacia del tratamiento.

En conclusión, la prueba de la PCR consensuada puede ser útil para facilitar el diagnóstico de rutina de las infecciones por los herpesvirus que causan con más frecuencia infecciones en seres humanos por un único ensayo de una única muestra clínica y de manera rápida, lo cual permite la implementación del tratamiento antiviral específico y mejores resultados clínicos.

Eventos relacionados

- **New World Summit on Infectious Diseases - NSWID 2009**
  New World Foundation Field Office
  Calabar, Nigeria
  20 al 25 de octubre de 2009
  Correo electrónico: nwsid@hotmail.com
  Dirección de Internet:
  www.newworldfoundationintl.org

- **12th European AIDS Conference**
  European AIDS Clinical Society
  Colonia, Alemania
  11 al 14 de noviembre de 2009
  Correo electrónico:
  sylvie.chatelin@europeanaidsclinicalsociety.org
  Dirección de Internet:
  www.europeanaidsclinicalsociety.org
  www.siicsalud.com/scripts/
  detallecongreso.php/09327000

- **6th World Congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases**
  World Society for Pediatric Infectious Diseases
  Buenos Aires, Argentina
  18 al 22 de noviembre de 2009
  Correo electrónico: wspid@kenes.com
  www.siicsalud.com/scripts/
  detallecongreso.php/09105003

- **Infectious Diseases in the Adult Patient: A Primary Care Update**
  American Medical Seminars
  Sarasota, Estados Unidos
  28 al 31 de diciembre de 2009
  Correo electrónico: mail@ams4cme.com
  Dirección de Internet: www.ams4cme.com/
  www/LiveSeminars/SEMLA-
  2420091228.aspx