

## Infecciones virales orofaciales

<b>Agentes antivirales</b>	<b>180</b>
<b>Diagnóstico de laboratorio</b>	<b>181</b>
<b>Virus herpes</b>	<b>182</b>
Herpes simplex tipo 1 (VHS-1)	182
Herpes simplex tipo 2 (VHS-2)	185
Virus varicela zoster (VVZ)	185
Virus de Epstein-Barr (VEB)	186
Citomegalovirus humano (VCMH)	187
Virus herpes humano 6 (VHH-6)	187
Virus herpes humano 7 (VHH-7)	187
Virus herpes humano 8 (VHH-8)	187
<b>Virus Coxsackie</b>	<b>187</b>
<b>Virus del papiloma humano (VPH)</b>	<b>188</b>
<b>Paramixovirus</b>	<b>188</b>
<b>Resumen del capítulo</b>	<b>189</b>
<b>Lectura adicional</b>	<b>189</b>

Se ha estimado que el 90% de los adultos ha albergado algún virus adquirido como resultado de una infección durante la vida. Muchos virus tienen la propiedad de la latencia y pueden residir en los tejidos asintóticamente por el resto de la vida del paciente. Los tejidos orales son un sitio frecuente para la infección primaria sintomática y también la reactivación de virus latentes. La presencia de estos virus llega a ser a menudo evidente en ocasiones cuando se compromete la defensa inmune del huésped. Se puede extender desde episodios cortos de síntomas localizados en individuos por otra parte sanos a problemas prolongados y generalizados en pacientes VIH positivos.

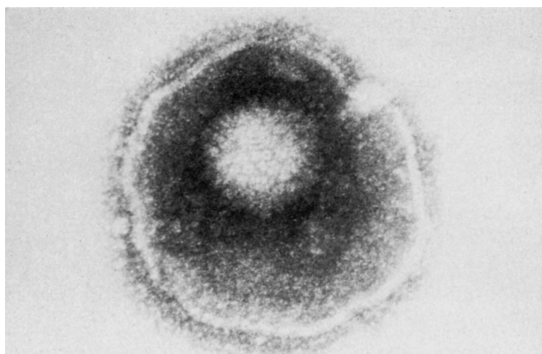
Los virus son algunos de los microorganismos más pequeños (100-300 nm), consisten en un núcleo (genoma) que contiene el DNA o el ARN rodeado por una capa de proteína (cépside) (Fig. 10.1) y pueden causar una gama de enfermedades humanas importantes. Ciertos virus también poseen una capa externa de lipo-

proteína derivada de las células huésped infectadas. Los virus son parásitos intracelulares obligados que requieren la proteína sintetizada por el aparato (ribosomas) de la célula huésped. La replicación viral es un proceso complejo y abarca varios pasos reconocidos incluyendo adsorción/penetración en la célula huésped, descubrimiento, transcripción, síntesis de componentes virales, montaje y, finalmente, liberación de los nuevos viriones (Fig. 10.2).

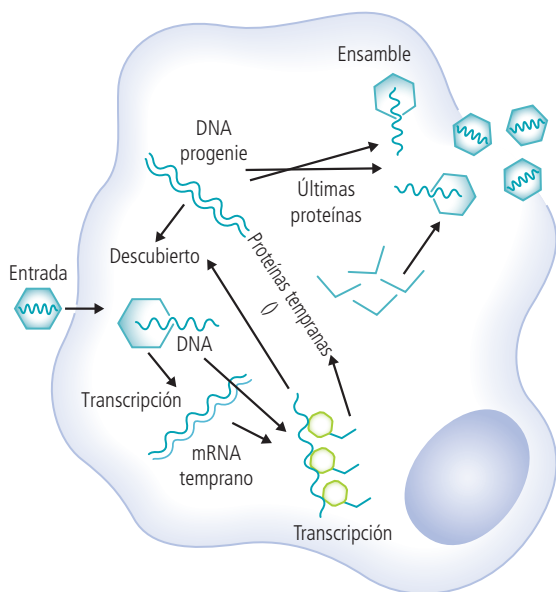
### AGENTES ANTIVIRALES

El conocimiento de los diversos pasos en la replicación viral ha sido la base del principio para el desarrollo de las drogas antivirales que están actualmente disponibles. Se han desarrollado relativamente pocos agentes antivirales cuando son comparados al número de drogas antibacterianas que están disponibles. La naturaleza intracelular de la infección y la capacidad del virus de establecer formas latentes han contribuido a la dificultad en el diseño de drogas antivirales eficaces.

El desarrollo del aciclovir fue un hito en la terapia antiviral, representando el primer agente antiviral específico verdadero, reconocido por la concesión del Premio Nobel de Medicina. El aciclovir es un nucleósido análogo a la droga que tiene actividad contra los miembros del grupo del herpes virus, particularmente del virus herpes simplex tipo 1 (VHS-1) y virus herpes simplex tipo 2 (VHS-2). Las enzimas virales, dentro de las células VHS infectadas, fosforilizan aciclovir al monofosfato y el agente se convierte en límite de la célula. La fosforilación posterior subsecuente al trifosfato del aciclovir produce un análogo al trifosfato de la deoxiguanosina que inhibe la síntesis viral del DNA y previene la replicación viral adicional.



**Fig. 10.1** Fotomicrografía de VHS-1 que muestra la cápside central y la cubierta circundante (ampliación original x 100.000).



**Fig. 10.2** Etapas de la infección viral y replicación dentro de una célula huésped.

Puesto que el aciclovir actúa bloqueando la replicación viral, una decisión para proporcionar la droga se debe hacer en un primer momento, preferiblemente en el plazo de 48 horas del inicio de los síntomas agudos en las infecciones del herpes simplex o de la varicela zoster. La terapia antiviral suministrada tardíamente es poco probable que produzca alguna ventaja clínica significativa, y por lo tanto no se justifica a menos que el paciente esté médicamente comprometido.

El aciclovir se puede aplicar tópicamente o suministrarlo sistémicamente en la infección severa. Otros agentes antivirales usados para las infecciones orofaciales del herpes simplex y de la varicela zoster inclu-

yen el valaciclovir (suministrado sistémicamente y con un período intracelular más largo que el aciclovir), el penciclovir (disponible solamente en forma tópica) y el famciclovir (el profármaco oral del penciclovir). Estos agentes actúan esencialmente de la misma forma que el aciclovir. El docosanol, un agente que altera la membrana celular para prevenir la entrada viral, está también disponible para el uso tópico para las infecciones orofaciales del herpes simplex. El ganciclovir y el foscarnet son dos otros agentes antivirales que se utilizan en las unidades especializadas para el tratamiento de las infecciones debido al citomegalovirus.

### DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

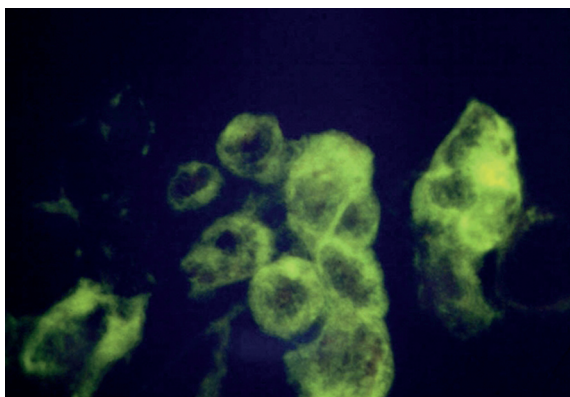
Una variedad de métodos del laboratorio se han desarrollado para la detección, el aislamiento y la identificación de los virus dentro de las muestras clínicas (Tabla 10.1). Estas técnicas implican la microscopía, el cultivo, la serología y la amplificación del ácido nucleico. Sin embargo, el método de muestreo más apropiado depende de la naturaleza de la infección sospechosa.

La microscopía electrónica se puede utilizar para proporcionar una identificación provisional basada en el aspecto morfológico de las partículas virales, pero este acercamiento tiene especificidad baja y requiere pruebas adicionales. La microscopía de luz rutinaria se puede utilizar conjuntamente con la inmunofluorescencia y los anticuerpos monoclonales para detectar la presencia de virus específicos (Fig. 10.3). Este es un método relativamente rápido que da un resultado en el plazo de 30 minutos, pero la técnica no está ampliamente disponible.

Los virus pueden crecer en cultivos de tejido que implican generalmente fibroblastos del bebé hámster o riñón del mono. Una muestra de la lesión se debe colocar en el medio viral de transporte que contiene por lo menos dos antibióticos, usualmente penicilina y estreptomycin, para prevenir el crecimiento bacteriano, combinado con un antihongos, tal como anfotericina, para eliminar cualquier contaminación fungicida. El medio de transporte debe también contener suero y un buffer para mantener la viabilidad del virus. El espécimen se debe enviar al laboratorio puntualmente aunque no sea procesado por 24 horas para permitir que los antimicrobianos mencionados tengan un efecto. La primera fase del proceso es la inoculación en una capa monomolecular de cultivo del tejido. La presencia de virus es determinada en el laboratorio por la detección de un efecto citopático, que se considera como el desarrollo de las células gigantes multinucleadas (Fig. 10.4). Esto puede tomar hasta 10 días aunque el efec-

**Tabla 10.1** Investigaciones especiales usadas en el diagnóstico de la infección viral orofacial

Investigación	Por	Contra
Microscopía electrónica de fluido vesicular	Muestra fácil Rápido resultado	Insensible Inespecífica
Frotis de la lesión al microscopio de luz	Muestra fácil del frotis Ampliamente disponible Rápido resultado	Inespecífica
Frotis de la lesión al microscopio de luz con inmunofluorescencia	Muestra fácil Rápido resultado Específica	No disponible rutinariamente
Cultivo de la muestra de la lesión	Muestra fácil Puede ser específica Extensamente disponible	El resultado puede no estar disponible por hasta días 10
Título de anticuerpos en sangre venosa	Requiere muestra de venas pares	Dos muestras hematológicas requeridas Resultados no disponibles al menos en dos semanas
PCR amplificación de fluido vesicular	Muestra fácil o muestra de la lesión Rápido resultado	No disponible ampliamente

**Fig. 10.3** Inmunofluorescencia de un frotis que muestra la presencia de VHS-1.

to citopático ocurra más rápido en presencia de números elevados de las partículas de virus.

Alternativamente, el diagnóstico se puede confirmar de manera retrospectiva por la detección de una subida cuádruple del título del anticuerpo entre los sueros tomados del paciente agudo y convaleciente. Sin embargo, esta técnica ha limitado el beneficio clínico en el diagnóstico debido al tiempo prolongado implicado en la obtención de un resultado. Los métodos moleculares se están utilizando cada vez más para detectar el DNA del virus o mRNA y en el futuro es probable que éstos proporcionen un diagnóstico rápido.

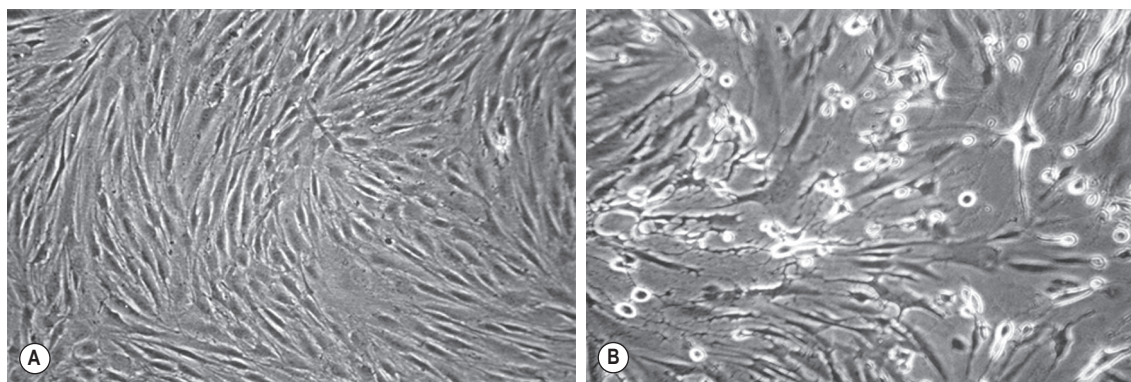
## VIRUS HERPES

El nombre herpes viene de la palabra griega *her-pein* que significa arrastrarse (crónico, recurrente). Aunque más de 100 virus del herpes se han aislado en la naturaleza, sólo ocho se han descrito en seres humanos y estos son clasificados según sus características biológicas en tres subfamilias: Alphaherpesvirinae, Betaherpesvirinae y Gammaherpesvirinae (Tabla 10.2), que se pueden encontrar en tejidos orofaciales.

### Herpes simplex tipo 1 (VHS-1)

#### Infección primaria

La infección primaria con VHS-1 ocurre usualmente durante los primeros años de vida y los marcadores de suero de la infección con el virus se encuentran casi universalmente en la población del mundo Occidental a partir de los 15 años de edad. Los síntomas clínicos orales están caracterizados por el desarrollo de malestar oral generalizado y de la gingivostomatitis extensa. Estas características son relativamente suaves y son diagnosticadas a menudo equivocadamente como episodio de la «dentición» en niños jóvenes. Sin embargo, se ha estimado que los cambios clínicos son severos en hasta un 10% de casos y manifiestan labios con costra de sangre (Fig. 10.5), hinchazón gingival, múltiples úlceras orales, linfadenopatía y pirexia oral. Sin importar la severidad de la infección primaria, to-



**Fig. 10.4** (A) Monocapa de los fibroblastos del riñón de un bebé hámster inoculados con espécimen de muestra al día 1. (B) Misma monocapa del día 7 mostrando el efecto citopático como la destrucción de la arquitectura y desarrollo de las células multinucleadas.

Tabla 10.2 Nomenclatura del virus del herpes humano ( <i>Herpesviridae</i> )		
Nombre	Nombre trivial	Acrónimo
<b>Alphaherpesvirinae</b>		
Herpesvirus humano 1	Virus herpes simplex 1	VHS-1
Herpesvirus humano 2	Virus herpes simplex 2	VHS-2
Herpesvirus humano 3	Virus varicela zoster	VVZ
<b>Betaherpesvirinae</b>		
Herpesvirus humano 5	Citomegalovirus	VCMH
Herpesvirus humano 6		VHH-6
<b>Gammaherpesvirinae</b>		
Herpesvirus humano 4	Virus Epstein-Barr	VEB
Herpesvirus humano 7		VHH-7
Herpesvirus humano 8	Herpesvirus del sarcoma de Kaposi	VHH-8

dos los signos y síntomas se resuelven en el plazo de 10 días. Los signos y los síntomas de la gingivitis herpética primaria son a menudo suficientemente característicos que un diagnóstico se puede hacer con los hallazgos de la presentación clínica por sí sola. Sin embargo, el diagnóstico de la infección VHS-1 es hecho fácilmente por el aislamiento del virus. Una gran cantidad del virus está presente no sólo en la mucosa ulcerada sino también dentro de la saliva.

El tratamiento es de apoyo aunque se debe tomar una decisión en la necesidad de proveer al paciente de terapia antiviral. El agente de elección es el aciclovir, preferiblemente como suspensión, puesto que en forma de tableta es difícil de tragar en presencia de ulceración oral extensa. El aciclovir (200 mg) se debe suministrar cinco veces diarias por 5 días. Los niños con edad menor de 2

años deben recibir la mitad de la dosis, mientras que sobre los 2 años de edad deben recibir la dosis del adulto. Sin importar el agente antiviral usado, si el VHS-1 no se elimina del cuerpo después de la resolución de los síntomas agudos, el virus permanece dentro de los tejidos en una forma latente, y puede reactivarse.

### Infección secundaria

Por encima del 40% de los individuos VHS-1 positivos sufren de episodios recurrentes de infección secundaria. La reactivación del VHS-1 latente se relaciona con una ruptura en la inmunovigilancia local o una alteración en los mediadores inflamatorios locales.

Tradicionalmente, se ha pensado que el VHS-1 reactivado migra del ganglio trigeminal a los tejidos perifé-