

Virología. Situación en 2024

Elise Osterheld, Sara Díaz Martín

Facultativas Especialistas de Área de Pediatría. Unidad de Infectología Pediátrica. Hospital Universitario de Canarias. Tenerife

Introducción

Hace 50 años el Dr. Ettore Rossi publicó en el *Boletín de la Sociedad Canaria de Pediatría* un artículo (véase la Sección de Humanidades de este número de *Canarias Pediátrica*) sobre las nuevas adquisiciones en el tema de enfermedades infecciosas y notablemente en el campo de la virología, evocando la evolución del sarampión tras la implementación de la vacuna, así como la enfermedad citomegálica cuyo tratamiento permanecía sin resolver, y la embriopatía rubeólica que era endémica en esa época. Proponemos una revisión de la situación actual, evocando los avances de la medicina en ese ámbito.

Avances en virología en los últimos cincuenta años

La virología ha progresado mucho en los últimos cincuenta años, tanto a nivel diagnóstico como en su manejo. La taxonomía viral ha evolucionado con el descubrimiento de nuevos virus y la mejor comprensión de sus peculiaridades. En 1977, F. Sanger secuenció el genoma de ADN de un fago. En 1983, L. Montagnier y F. Barré-Sinoussi descubren el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), por lo cual reciben el Premio Nobel en 2008. Catorce Premios Nobel han sido otorgados y más de veinte virus han sido descubiertos en los últimos 50 años, entre otros, gracias a los avances en biología molecular (Tablas I-III)¹. El diagnóstico molecular por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y los avances en las técnicas de cultivos virales, han permitido asociar cuadros clínicos con su etiología viral correspondiente.

El desarrollo de los tratamientos antivirales resulta complicado dada las características propias de los virus, ya que son organismos intracelulares dependientes de la maquinaria celular del huésped para su funcionamiento. Debido a ello, los antivirales necesitan emplear un mecanismo selectivo para limitar su toxicidad, así como dosis elevadas para alcanzar niveles suficientes a nivel intracelular, vigilando

niveles tóxicos. No obstante, varias infecciones virales ya tienen tratamiento, como por ejemplo el herpes simplex, el herpes zoster, el citomegalovirus, el influenza, las hepatitis B y C, y el virus de la inmunodeficiencia humana. Los anticuerpos monoclonales son otra estrategia prometedora, por ejemplo en el caso de la infección por virus respiratorio sincitial (VRS). La introducción del nirsevimab este invierno seguramente cambiará la epidemiología de la bronquiolitis por VRS en lactantes.

Las vacunas son una herramienta preventiva importante y se han ido desarrollando de forma exponencial en los últimos 50 años, como consta en el calendario de vacunación. Como ejemplos, en 1986 Pablo Valenzuela desarrolla una vacuna recombinante contra la hepatitis B. En 1990, se usa un vector retroviral en terapia génica. En 1996, se desarrolla la vacuna atenuada recombinante contra el Rotavirus y en 2006, la vacuna recombinante contra el papilomavirus humano. La cobertura vacunal a nivel mundial está mejorando, con seis vacunas virales incluidas en el calendario vacunal de rutina de la Organización Mundial de la Salud en 2023, y nueve vacunas virales adicionales según el perfil de riesgo del paciente². Gracias a estos avances, se pudo erradicar la viruela en 1980, la poliomielitis está limitada a escasas zonas geográficas de Afganistán y Pakistán, siendo erradicada en el resto del mundo, y la rubéola ha sido erradicada en cuatro de las seis zonas geográficas de la Organización Mundial de la Salud³.

El sarampión, que históricamente era parte de las enfermedades comunes de la infancia y que presenta una infectividad muy alta, disminuyó de forma drástica con la introducción de la vacuna correspondiente en el 1963 y con una segunda dosis instaurada posteriormente, pero lamentablemente la cobertura vacunal ha sido insuficiente para eliminar la enfermedad, con persistencia de varios brotes, incluso recientemente en Europa. Aunque la administración conjunta de varias vacunas,

como en el caso de la vacuna trivalente sarampión-rubéola-parotiditis y de la tetravalente que incluye la varicela, aumenta la adherencia a las vacunas, otros parámetros pueden influir en la aceptación vacunal, como el miedo a los efectos secundarios, aunque estos son en realidad muy limitados⁴.

Manejo del citomegalovirus congénito

El citomegalovirus es la infección congénita más frecuente en Europa y la primera causa de sordera neurosensorial no genética. Se transmite por la saliva o la orina de personas infectadas (usualmente niños

preescolares) o por su entorno, y la primera medida de prevención consiste en educar a las embarazadas en las medidas de higiene, como no compartir alimentos, bebidas y/o cubiertos, no poner chupetes del niño en la boca, evitar el contacto con saliva al besar niños, realizar estrictamente la higiene de manos, y lavar frecuentemente las superficies de riesgo.

Otra medida de prevención sería la implementación de una vacuna que se administraría a los lactantes para evitar una primo-infección o una reactivación durante el embarazo. Varias vacunas están en estudio, la más prometedora actualmente es la vacuna mRNA (ARN mensajero)-1647, es-

Tabla 1. Premios Nobel otorgados en el campo de la virología desde 1974

Año	Científicos	Trabajo
1975	D. Baltimore, H. Temin, S. Luria	Descubrimiento de la interacción entre los virus tumorales y el genoma celular (Retroviridae)
1976	D. Carleton Gajdusek, B. Blumberg	Descubrimiento de los prions y de los Hepadnaviridae, respectivamente
1978	D. Nathans	Uso de enzimas de restricción en el estudio de la genética del virus SV-40 (Poliomaviridae)
1980	P. Berg	Recombinación de ácidos nucleicos e inserción de genes (Poliomaviridae)
1982	A. Klug	Determinación de la estructura de complejos de ácidos nucleicos y proteínas por cristalografía y microscopía electrónica (Tobarnovirus y Tymmovirus)
1988	G. Hitching, G. Elion	Principios del desarrollo de antivirales
1989	M. Bishop, H. Varmus	Descubrimiento del origen celular de los oncogenes (Retroviridae)
1993	P. Sharp, R. Roberts	Descubrimiento de la discontinuidad de los genes (splicing) (Adenoviridae)
1996	R. Zinkernagel, P. Doherty	Descubrimiento de la forma de presentación de los antígenos virales a los sistemas mayores de histocompatibilidad
1999	S. Prusiner	Caracterización de los priones
2008	L. Montaigner, F. Barré-Sinoussi	Virus de inmunodeficiencia humana y SIDA
2008	H. zur Hausen	Virus del papiloma humano y cáncer cervicouterino
2020	H. J. Alter, M. Houghton, C. M. Rice	Descubrimiento del virus de la hepatitis C
2023	K. Kariko, D. Weissman	Descubrimientos sobre modificación de bases de nucleosidos que permitieron el desarrollo de vacunas de ARNm contra el covid-19.

Tabla adaptada de: Fidel Avendaño L, Ferrés M, Luchsinger V, Spencer E. *Virología Clínica. Segunda ed. Editorial Mediterráneo Ltda., 2018*

tudiada en 10 ensayos clínicos, y con hasta 100% de eficacia en fase II⁵.

Históricamente no existía tratamiento en embarazadas con primo-infección, pero las guías podrían cambiar en breve tras los resultados de un estudio randomizado controlado encontrando una reducción significativa de transmisión fetal en caso de administración de valaciclovir a las embarazadas con primo-infección⁶. La administración de gammaglobulina humana con actividad frente al CMV a embarazadas con primo-infección también ha sido estudiada, sin beneficio encontrado de momento⁷.

Las indicaciones de tratamiento en el recién nacido incluyen la afectación del sistema nervioso central (microcefalia, anomalía radiológica), la corioretinitis, la afectación múltiple (por ejemplo trombopenia, petequias, hepatoesplenomegalia, retraso de crecimiento intrauterino) y no incluye a los recién nacidos pauci sintomáticos y sin afectación del sistema nervioso central (por ejemplo leve hepatomegalia con pruebas hepáticas normales, trombopenia aislada transitoria, aumento aislado de transaminasas). El tratamiento de los recién nacidos con sordera neurosensorial aislada es un tema controvertido dada la falta de estudios prospectivos, aunque la mayoría de los expertos europeos la tra-

tan⁸. Un estudio no randomizado controlado publicado este año indica una mejoría del pronóstico auditivo a los 18-22 meses en caso de tratamiento⁹. El tratamiento habitual consiste en valganciclovir por vía oral a 32 mg/kg/día en dos tomas, durante seis meses, con ganciclovir endovenoso como alternativa en caso de no poder administrar un tratamiento vía oral¹⁰. Los efectos adversos incluyen neutropenia, trombopenia y una perturbación de pruebas hepáticas, por lo cual una vigilancia de las analíticas es necesaria. El efecto teratogénico visto en animales no ha sido comprobado en humanos. El inicio de tratamiento de la infección congénita por citomegalovirus se considera en menores de 28 días, dada la falta de evidencia pasado esa edad.

Rubéola congénita

La rubéola congénita, patología severa que no tiene tratamiento, era endémica a nivel mundial, con epidemias cada tres a ocho años, hasta la implementación de la vacunación en 1969¹¹. Las estrategias de vacunación incluyen la vacunación sistemática de los lactantes, con dos dosis para optimizar la eficacia a largo plazo, así como la vacunación de mujeres en edad fértil no inmunizadas previamente. Es importante mantener una buena cobertura de inmunización para evitar la reaparición de esa enfermedad y avanzar hacia su erradicación mundial.

Tabla 2. Principales virus a ADN
En azul los virus descubiertos desde 1974

Familia	Virus
Adenoviridae	Adenovirus
Hepadnaviridae	Hepatitis B
Herpesviridae	1. Virus herpes simplex tipo 1 2. Virus herpes simplex tipo 2 3. Virus varicela-zóster 4. Virus Ebstein Barr 5. Citomegalovirus 6. Herpesvirus humano tipo 6 (1986) 7. Herpesvirus humano tipo 7 (1990) 8. Herpesvirus humano tipo 8 (1994)
Papillomaviridae	Virus del papiloma humano
Parvoviridae	- Parvovirus (1975) - Bocavirus (2005)
Polyomaviridae	- Virus JC - Virus BK
Poxviridae	- Molluscipox - Smallpox - Orf

Tabla 3. Principales virus a ARN
En azul los virus descubiertos desde 1974

Familia	Virus
Arenaviridae	- "Old World" Lassa Lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV) - "New World" Junin Machupo Guanarito (1990) Sabia (1990)
Astroviridae	- Astrovirus (1975)
Bunyaviridae	- Crimean Congo Hemorrhagic Fever Virus - Hantaan virus (1976)
Caliciviridae	- Norovirus - Sapovirus (1977) - Hepatitis E (1978)
Coronaviridae	- Coronavirus SARS-CoV (2003) - Coronavirus MERS-CoV (2012) - Coronavirus SARS-CoV-2 (2019) - otros
Filoviridae	- Marburg - Ebola (1976)
Flaviviridae	- Dengue - Fiebre amarilla - Virus de la encefalitis japonesa - Virus de la encefalitis por garrapatas - Virus del Nilo Occidental - Zika - Hepatitis C (1989)
Orthomyxoviridae	- Influenza
Paramyxoviridae	- Virus respiratorio sincitial - Sarampión - Parotiditis - Parainfluenza 1-4 (1956-1960) - Metapneumovirus (2001)
Picornaviridae (petit, ARN)	- Enterovirus : Poliovirus Rhinovirus Enterovirus-71 Coxsackie Hepatitis A (1979) - Parechovirus
Reoviridae	- Rotavirus
Retroviridae	- Virus linfotrópico T humano tipo 1 (1979) - Virus linfotrópico T humano tipo 2 (1982) - Virus de la Inmunodeficiencia Humana ("Virus linfotrópico T humano tipo 3") (1983) - Virus linfotrópico T humano tipo 4 (2005)
Rhabdoviridae	- Rabia
Togaviridae	- Rubéola - Chikungunya

Los esfuerzos para erradicar la rubéola a nivel mundial han sido acelerados desde 2012. En 2020, 89 % de los países habían incluido la rubéola en su calendario vacunal nacional, frente a solo 68 % en el 2012, alcanzando una cobertura vacunal de 70 % a nivel mundial (de 26 % en países de ingreso bajo hasta 93 % en países de ingreso alto)³. Los casos de rubéola a nivel mundial disminuyeron de 89,2 % de 2012 a 2020, con 94.277 casos en el 2012 y 10.194 casos en el 2020³. Actualmente, la rubéola está erradicada en 48 % de los países, incluyendo las regiones de Europa, las Américas, Asia Sudoriental, y el Pacífico Occidental. Las regiones del Mediterráneo Oriental y de África se comprometieron a optimizar sus estrategias de vacunación³. En España, la erradicación se consiguió en el 2015¹².

Conclusión

La virología ha presentado avances mayores en los últimos cincuenta años, tanto a nivel de prevención como de diagnóstico y de tratamiento. Seguramente el panorama en cincuenta años más será muy distinto al actual, con la aparición de nuevos virus y posiblemente con la erradicación mundial de varias enfermedades virales como la rubéola y el sarampión.

Bibliografía

1. Fidel Avendaño L FM, Luchsinger V, Spencer E. *Virología Clínica*. Segunda ed. Editorial Mediterráneo, 2018.
2. Organización Mundial de la Salud. WHO recommendations for routine immunization. 2023. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/table-1-who-recommendations-for-routine-immunization> Consultado el 02/04/2024.
3. Zimmerman LA, Knapp JK, Antoni S, Grant GB, Reef SE. Progress Toward Rubella and Congenital Rubella Syndrome Control and Elimination - Worldwide, 2012-2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. Feb 11 2022; 71:196-201.
4. Comité Asesor de Vacunas, Asociación Española de Pediatría. Fichas técnicas de inmunizaciones. Disponible en: <https://vacunasaep.org/profesionales/fichas-tecnicas-vacunas> Consultado el 02/04/2024.
5. Hu X, Karthigeyan KP, Herbek S, Valencia SM, Jenks JA, Webster H, et al. Human cytomegalovirus mRNA-1647 vaccine candidate elicits potent and broad neutralization and higher antibody-dependent cellular cytotoxicity responses than the gB/MF59 vaccine. *J Infect Dis* 2024 Feb 7:jiad593.
6. Shahar-Nissan K, Pardo J, Peled O, Krause I, Bilavsky E, Wiznitzer A, et al. Valaciclovir to prevent vertical transmission of cytomegalovirus after maternal primary infection during pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2020; 396:779-785.
7. Hughes BL, Clifton RG, Rouse DJ, et al. A Trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 2021; 385:436-444.
8. Luck SE, Wieringa JW, Blazquez-Gamero D, Henneke P, Schuster K, Butler K, et al. Congenital cytomegalovirus: A European Expert Consensus Statement on diagnosis and management. *Pediatr Infect Dis* 2017; 36:1205-1213.
9. Chung PK, Schornagel FAJ, Soede W, van Zwet EW, Kroes ACM, Oudesluys-Murphy AM, et al. Valganciclovir in infants with hearing loss and clinically inapparent congenital cytomegalovirus Infection: A nonrandomized controlled Trial. *J Pediatr* 2024; 268:113945.
10. Kimberlin DW, Jester PM, Sanchez PJ, et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med* 2015; 372:933-943.
11. Lambert N, Strebel P, Orenstein W, Icenogle J, Poland GA. Rubella. *Lancet* 2015; 385:2297-2307.
12. Web oficial del presidente del Gobierno y el Consejo de Ministros. La OMS verifica que España continúa un año más en estado de eliminación de sarampión y rubeola. 2019. Disponible en: <https://www.lamoncloa.gob.es/lang/en/gobierno/news/Paginas/2019/20190816measles-rubella.aspx> Consultado el 02/04/2024.