



Farmacéuticos

Consejo General de Colegios Farmacéuticos

188

Abril 2025

Mononucleosis infecciosa

Punto Farmacológico

SUMARIO

I. Justificación

II. Introducción

- Los herpesvirus

III. Etiopatogenia y aspectos clínicos

- Virus de Epstein-Barr (VEB)
- Citomegalovirus (CMV)

IV. Tratamiento

- Fármacos anti-CMV

V. El papel asistencial del farmacéutico

VI. Bibliografía

JUSTIFICACIÓN

La **mononucleosis infecciosa** es el término – acuñado en 1920 por Sprunt y Evans– que designa a un trastorno infeccioso agudo, de origen viral en la práctica totalidad de casos, que se manifiesta generalmente con una triada clásica de fiebre, linfadenopatías cervicales y faringitis con dolor de garganta, acompañados estos signos y síntomas de la presencia de linfocitos grandes atípicos en sangre periférica. Se la conoce popularmente como la “**enfermedad del beso**”, en referencia a que la vía de transmisión principal –aunque no única– es el contacto directo con la saliva de una persona infectada.

Con el fin de dar mayor visibilidad a esta enfermedad, que en su mayoría afecta a adolescentes o adultos jóvenes en forma de cuadros clínicos autolimitados, desde el Consejo General de Colegios Farmacéuticos queremos aprovechar esa denominación común para publicar la presente revisión coincidiendo con el **Día Internacional del Beso**. Esta efeméride fue instaurada a modo de recordatorio de la importancia que tiene tal gesto en las relaciones humanas, y se celebra el 13 de abril de cada año, fecha fijada a raíz del conocido como *beso más largo de la historia*, que duró 58 horas y fue protagonizado por una pareja tailandesa durante un certamen.

La mononucleosis infecciosa es una enfermedad de distribución mundial, sin predominio estacional y de mayor incidencia en países desarrollados. Se estima que en España se registran anualmente más de 25 000 casos, si

bien esta cifra puede no representar adecuadamente un mayor impacto epidemiológico, puesto que muchos casos pueden no diagnosticarse o confundirse con otros procesos virales autolimitados.

Se acepta que más de un 90 % de los casos de mononucleosis se deben a la infección por el virus de Epstein-Barr, seguido como segunda causa mayoritaria (responsable del 5-7 % de los casos) por la infección por otro herpesvirus como es el citomegalovirus. La relevancia clínica de ambas infecciones, por su relación con otras enfermedades o complicaciones en pacientes inmunocomprometidos, va más allá de la manifestación del síndrome mononucleósico. Pero cuando este se presenta, tiene por lo general un carácter autolimitado y no requiere de tratamiento antiviral específico en personas sanas (inmunocompetentes).

Habida cuenta de las características epidemiológicas de la enfermedad, el farmacéutico comunitario se sitúa en una posición privilegiada para erigirse en el profesional sanitario con mayor potencial de educación sanitaria a la población, al respecto de minimizar los riesgos de contagio de la mononucleosis infecciosa, así como para asegurar el uso racional de los medicamentos, por ejemplo, en este caso, advirtiendo en contra del uso ineficaz de antibióticos. Las siguientes páginas constituyen una revisión monográfica en torno a la mononucleosis infecciosa, con especial hincapié en sus agentes causales y aspectos clínicos.

INTRODUCCIÓN

Se denomina **mononucleosis infecciosa** (en adelante, MI) a una infección aguda con características clínicas específicas cuyo agente causal principal es el **virus de Epstein-Barr** (en adelante, VEB), si bien puede haber otros agentes patógenos implicados en porcentajes más bajos de casos, tales como el citomegalovirus (en adelante, CMV), el virus de la roséola, los adenovirus, el virus de la hepatitis A, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o incluso parásitos como toxoplasma (Dumoulin *et al.*, 2018).

El término “mononucleosis infecciosa” fue acuñado por primera vez en 1920 por Sprunt y Evans para describir una serie de 6 casos de colegiales con enfermedad febril caracterizada por linfocitosis y presencia de células mononucleadas atípicas en sangre, aunque la infección había sido inicialmente descrita por Emil Pfeiffer en 1889 como “Drüsenfieber” o fiebre glandular, aludiendo a su triada clásica de manifestaciones: fiebre, faringitis y linfadenopatías. Ahora se sabe que las células mononucleares atípicas que se detectan en sangre periférica son linfocitos CD8+ activados en respuesta a la infección viral celular.

Habida cuenta de que la práctica totalidad de los casos de MI son debidos a causa viral y, más concretamente, hasta más del 90 % de los casos se deben al VEB y el 5-7 % al CMV, el presente artículo se centrará en esos dos agentes causales, ambos integrantes de la familia *Herpesviridae*.

Los herpesvirus

La familia **Herpesviridae** engloba un grupo importante de virus de diferente origen que comparten determinadas características en común: i) su genoma es ácido desoxirribonucleico (ADN) de doble hélice; ii) presentan una nucleocápside icosaédrica que contiene proteínas y enzimas virales que participan en el proceso de replicación; y iii) tienen la capacidad de permanecer en estado de latencia dentro de las células del hospedador y producir infecciones recurrentes.

Solo 8 herpesvirus tienen capacidad de producir infecciones en el ser humano, presentando formas clínicas muy variadas: desde cuadros leves, como en el caso de la infección mucocutánea por *Herpes simplex* tipo 1 a infecciones graves como la meningoencefalitis producida por este mismo virus. Buena parte de la importancia clínica de este grupo radica en su implicación como patógenos oportunistas en pacientes inmunodeprimidos, como sucede con el citomegalovirus en los trasplantados hematológicos o con la asociación, en pacientes con SIDA, entre el virus herpes humano tipo 8 y la aparición del sarcoma de Kaposi.

Los herpesvirus patógenos humanos se dividen en tres subfamilias en base a las diferencias en su estructura, preferencia celular, efectos citopatológicos y localización de la infección latente, así como en la patogenia de la enfermedad y sus manifestaciones (**Tabla 1**).

Tabla 1. Clasificación de los herpesvirus que afectan al ser humano. Tomada de (Suárez *et al.*, 2016).

SUBFAMILIA	VIRUS	TROPISMO CELULAR	INFECCIONES
Alfa-herpesvirus	Herpes simple-1 (VHS1) Herpes simple-2 (VHS2) Varicela zoster (VZ)	Neuronas de los ganglios sensitivos	Infección mucocutánea Herpes labial y genital Ingestión exantemática
Beta-herpesvirus	Citomegalovirus (CMV) Herpes 6 (HH6) Herpes 7 (HH7)	Células mononucleares	Síndrome mononucleósico Infección exantemática Meningoencefalitis
Gamma-herpesvirus	Epstein Barr (VEB) Herpes 8 (HH8)	Células linfoides	Síndrome mononucleósico Sarcoma de Kaposi Síndrome linfoproliferativo

A excepción del HH8, todos los herpesvirus son extraordinariamente ubicuos, siendo elevada su prevalencia en la población. Normalmente producen infecciones benignas, muchas de ellas adquiridas en la infancia o adolescencia, pero, dada su capacidad para permanecer en estado de latencia, pueden dar lugar a reactivaciones o infecciones secundarias con una morbimortalidad significativa.

En cuanto a su estructura (Figura 1) y ciclo biológico, son virus envueltos de gran tamaño –los viriones tienen un diámetro aproximado de 120-130 nm– que contienen una molécula bicatenaria de ADN, que oscila entre 125 000 pares de bases (del virus de la varicela) y 200 000 pares de bases (del CMV). La simetría de la cápside que rodea al núcleo es icosaédrica, contiene 162 capsómeros y está recubierta de

una envuelta que contiene las glucoproteínas¹ implicadas en los procesos de adhesión celular, la fusión de membranas y evasión del sistema inmunitario. El espacio existente entre la envoltura y la cápside se denomina tegumento y contiene proteínas y enzimas víricas que participan en el proceso de replicación.

Por último, cuentan con una bicapa lipídica que obtienen de la célula hospedadora. Dicha bicapa se fusiona con la membrana de la célula huésped en la infección celular, tras lo cual se produce la liberación de la cápside que, acompañada de algunas proteínas del tegumento, migra aprovechando la maquinaria de transporte celular hacia el núcleo, donde el genoma es inyectado al núcleo a través de un poro. Una vez en el núcleo, el ADN vírico fusiona sus extremos, pasando de ser lineal a circular.

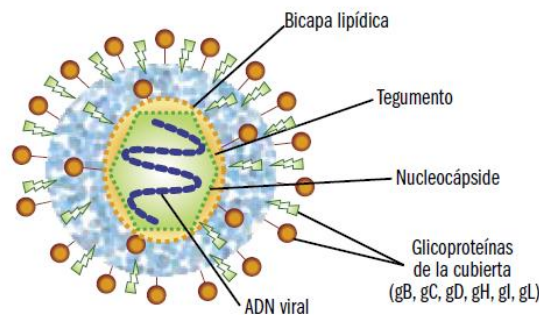


Figura 1. Estructura de un herpesvirus.

El tropismo celular de algunos virus herpes (por ejemplo, del VEB por linfocitos B) está muy restringido debido a la expresión de receptores específicos de especie.

La **transcripción del genoma vírico** se realiza de forma coordinada y regulada en tres fases: i) las proteínas precoces inmediatas, que engloban algunas esenciales para la regulación de la transcripción genética y el control de la célula; ii) las proteínas precoces, que incluyen diversos factores de transcripción y enzimas,

incluida la ADN polimerasa; y iii) las proteínas tardías, formadas principalmente por proteínas estructurales que aparecen tras el comienzo de la replicación del genoma. En líneas generales, el proceso está mediado por la actividad de la polimerasa celular de ARN dependiente de ADN, y el proceso es regulado por factores codificados por el virus y factores nucleares celulares. La interacción entre estos factores determina el tipo de infección: lítica, persistente o latente (Figura 2).

¹ Las glucoproteínas gC y gD son las encargadas de interactuar con los receptores celulares, los cuales responden normalmente a factores de crecimiento nervioso y al factor de

necrosis tumoral. Después, actúan otras glicoproteínas virales (gB, gH, gI y gL) que facilitan la fusión de las membranas celular y viral.

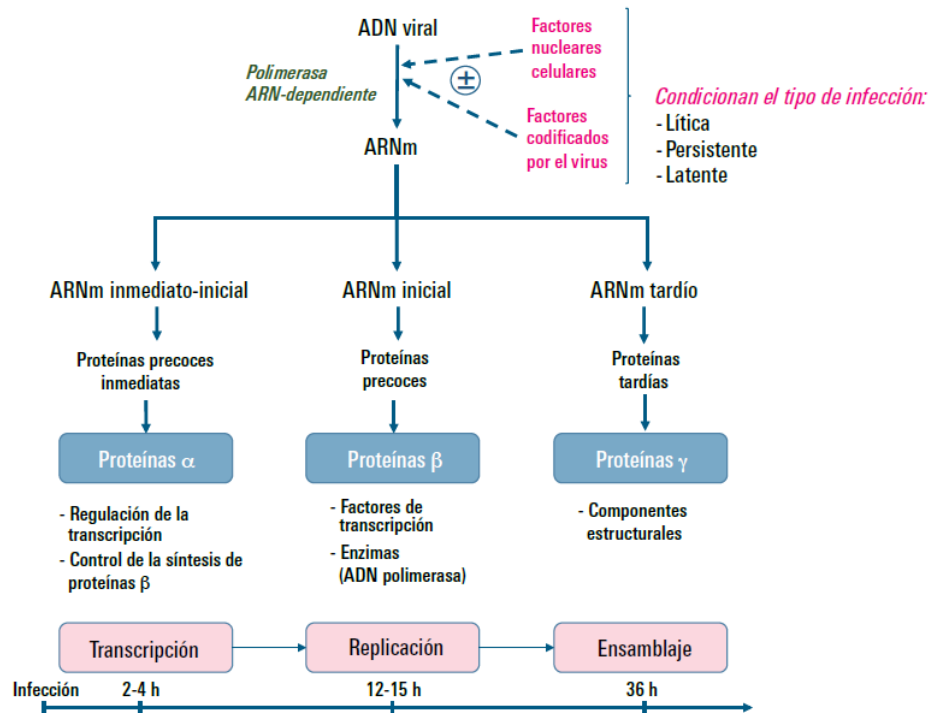


Figura 2. Proceso de replicación de los herpesvirus. Tomada de (Suárez *et al.*, 2016).

Las células nerviosas que presentan una infección latente transcriben solo un grupo especial de genes virales asociados a este estado (conocidos como transcritos asociados a la latencia, LAT-ADN) en ausencia de replicación

genómica. En cambio, la reactivación conlleva la expresión de los genes precoces tardíos, la síntesis de nuevos viriones que migran a lo largo del axón y se liberan infectando nuevas células para dar lugar a una infección lítica.

ETIOPATOGENIA Y ASPECTOS CLÍNICOS

Virus de Epstein-Barr (VEB)

El VEB, también conocido como **virus del herpes humano 4**, es un gamma-herpesvirus (dentro de la subfamilia *Gammaherpesviridae*, es el prototipo del género), de distribución mundial, cuya infección primaria es la causa más frecuente de la MI, siendo este, a su vez, el síndrome clínico más frecuentemente asociado con la infección, si bien también se han descrito consistentes asociaciones entre el virus y otras enfermedades más graves, como diversos tipos de cáncer (por ejemplo, carcinoma nasofaríngeo, linfoma de Burkitt o enfermedad de Hodgkin) o trastornos autoinmunes, como la esclerosis múltiple.

De hecho, el VEB fue descrito por primera vez en el año 1964 por Anthony Epstein e Yvonne Barr en cultivos celulares que provenían de

muestras del linfoma de Burkitt africano. La relación entre el VEB y la mononucleosis infecciosa se estableció en el año 1968 cuando un trabajador de laboratorio se infectó con el virus y desarrolló la enfermedad, dando positivo en un test heterófilo (Henle *et al.*, 1968).

El virus tiene una cadena de ADN de 172 Kb encapsulada en una cápside de unos 100 nm, que se rodea de una envoltura proteolipídica compleja con al menos 6 proteínas esenciales para la infección de las células diana y la replicación de los viriones. Aunque sin demasiada relevancia en clínica, conviene subrayar que se han identificado 2 tipos de VEB, el VEB-1 y VEB-2. En Europa y EE.UU. predomina el primero (es 10 veces más frecuente que el tipo

VEB-2), pero en zonas de África ambos tipos se distribuyen en proporciones similares.

En líneas generales, la infección por VEB es muy común a nivel mundial, y más del 95 % de la población está infectada (o se infecta a lo largo de su vida) y ha desarrollado anticuerpos frente a este virus, que afecta exclusivamente a seres humanos.

La edad de la infección primaria varía considerablemente según la región geográfica y está estrechamente relacionada con factores socioeconómicos. La mejora en las condiciones socio-sanitarias en amplias regiones geográficas ha conllevado un retraso en la edad de aparición de la primoinfección por el VEB, debiéndose subrayar que, como ocurre con otros virus de la familia (como el de la varicela), según aumenta la edad, la posibilidad de que la infección sea sintomática es mayor y de mayor gravedad.

Así, en países en vías de desarrollo y en zonas rurales afecta en mayor medida a niños y adolescentes y la mononucleosis es menos prevalente (la infección es asintomática). En países desarrollados y zonas urbanas, solo la mitad de la población adquiere la infección entre el primer y el quinto año de vida, que es cuando cursa de forma asintomática o inespecífica (como una infección respiratoria común); pero una proporción creciente –quizá ya mayoritaria– de sujetos no tienen contacto con el VEB hasta la adolescencia o la adultez temprana, cuando el virus provocará MI en el 35-50 % de los casos. A nivel global, se estima que más del 70 % de la población habrá adquirido la infección antes de los 30 años.

Pese a la dificultad del cálculo de la tasa de incidencia de la MI, que puede estar subestimada por el carácter leve de la enfermedad en muchas ocasiones (que puede hacer que los pacientes no busquen asistencia sanitaria) o la confusión con otros procesos virales autolimitados y ausencia de diagnóstico específico, las aproximaciones más sólidas a la

epidemiología de la MI, como las realizadas por algunas consultoras especializadas del sector salud, aluden a una incidencia en España por encima de los 25 000 casos anuales. En concreto, con datos relativos al periodo 2011-2022², se calculó que en ese último año hubo en España cerca de 26 400 casos de MI, con un claro ascenso frente a los 18 700 registrados el año previo, reflejando quizá cierta influencia de la relajación de las medidas preventivas implantadas de forma generalizada durante la pandemia por COVID-19; no obstante, el mayor número de casos se había registrado en 2016, con 46 300 infecciones.

Otro estudio³ confirmó que los adolescentes en la franja de 15 a 19 años acumulan la mayor parte de los diagnósticos de MI (uno de cada tres), bajando las tasas drásticamente a partir de los 20 años (entre 20 y 24, la prevalencia de diagnósticos está en torno al 10 % y, entre los 25 y los 29, en torno al 8,9 % del total). Asimismo, aunque la MI en niños menores de 14 años suele ser mayoritariamente subclínica y, por tanto, no diagnosticada, este grupo pediátrico aglutina otro tercio del total de los casos. Por sexos, la incidencia de MI es similar, con cifras solo ligeramente superiores en mujeres (53 % vs. 47 % en hombres).

La **vía de transmisión** fundamental del VEB es el contacto con la **saliva** de una persona infectada (de ahí el nombre popular de la MI como “enfermedad del beso”), aunque se han descrito también de forma infrecuente el contagio por vía parenteral, sobre todo en casos de transfusión sanguínea y de trasplante de médula ósea. Se acepta que todas las personas, desarrollen o no la enfermedad, pueden transmitir el virus hasta 18 meses después de la infección, complicando sobremanera la evitación de los contagios. La lactancia materna es una vía poco importante de contagio (Chimeno *et al.*, 2022).

En primera instancia, el VEB se multiplica activamente en las células del epitelio orofaríngeo y en los linfocitos B⁴ de áreas cercanas,

² Statista Research Department, 2024. Disponible en: <https://es.statista.com/estadisticas/991628/numero-de-casos-de-mononucleosis-infecciosa-en-espana/#:~:text=Esta%20estad%C3%ADstica%20muestra%20la%20evoluci%C3%B3n,de%20mononucleosis%20infecciosa%20en%20Espa%C3%B1a.>

³ Cegedim Health Data España, 2023. Resultados disponibles en <https://www.phmk.es/i-d/la-mononucleosis-en-adolescentes-alcanzo-un-32-del-total-de-los-casos-durante-2022>.

⁴ Durante la fase de infección aguda, más de 1 de cada 100 linfocitos B de sangre periférica están infectados por el VEB, si bien, posteriormente, el VEB solo se detecta entre 1-50 linfocitos circulantes/millón, donde es capaz de perdurar a pesar de

ejerciendo la proteína CD21 y las integrinas como sus principales receptores celulares. Posteriormente, los viriones del VEB se liberan de las células infectadas y pueden invadir estructuras vecinas –como las glándulas salivares o el tejido linfoide nasofaríngeo–, donde continuarán replicándose, o bien se pueden diseminar a través del torrente sanguíneo (fase de viremia) hasta alcanzar diversos órganos como el hígado y el bazo. En menor medida, también pueden actuar como células huésped para el VEB los linfocitos T, las células NK o los miocitos.

Según se ha indicado, la manifestación clínica más frecuente de la infección por VEB es la **mononucleosis infecciosa**, que afecta mayoritariamente a adultos entre 15 y 24 años. En ese grupo etario se han estimado tasas de incidencia de MI de 6-8 casos por cada 1000 habitantes/año.

El periodo de incubación varía entre 4 y 6 semanas, y está precedido por unos pródromos de astenia, febrícula y mialgias de 1-2 semanas de duración. A continuación, se desarrolla el cuadro con la **triada típica** (presente en más de la mitad de los casos): fiebre, odinofagia (dolor de garganta con o sin la deglución) con datos exploratorios de inflamación faríngea (en especial, de las amígdalas, con placas blanquecinas) y linfadenopatías (inflamación de los ganglios, sobre todo del cuello en su parte posterior y con carácter simétrico, aunque puede ser generalizada y aparecer ganglios inflamados en otras zonas). Otras manifestaciones comunes son el exantema en el paladar o palatino, edema periorbital o palpebral (hasta en un tercio de los pacientes), esplenomegalia (> 50 % en las primeras dos semanas), hepatomegalia (10 %) y manifestaciones cutáneas⁵, incluido el *rash* o erupción maculopapular (10-45 %) especialmente en pacientes que toman penicilinas). Los trastornos en la analítica hepática (hipertransaminasemia asociada a hepatitis) son muy comunes (75 %), siendo

muy escasos los casos de ictericia o la insuficiencia hepática.

La evolución de la MI es generalmente buena y autolimitada, pues los síntomas habitualmente desaparecen tras 2-3 semanas y, como mucho, tras 1 o 2 meses, siendo la sensación de cansancio –fatiga e hipersomnia– la manifestación que más suele alargarse en el tiempo, resolviéndose en un máximo de 3 meses, si bien se ha descrito que hasta un 10 % de los pacientes pueden presentarla hasta 6 meses después de la enfermedad. No obstante, aunque se ha descrito que la infección primaria por el VEB es capaz de desencadenar el *síndrome de fatiga crónica*, no es responsable de los síntomas crónicos del mismo (Tinoco *et al.*, 2014; Leung *et al.*, 2024).

Tras la infección inicial, el VEB establece una infección latente en los linfocitos B, y también en algunas células de la garganta, donde el virus permanece en estado inactivo durante el resto de la vida del individuo, sin causar síntomas. En el individuo inmunocompetente muchos de estos linfocitos B infectados son rápidamente eliminados por la respuesta inmunitaria celular. El virus también puede reactivarse periódicamente sin que haya síntomas visibles de enfermedad, a diferencia de lo que ocurre con otros herpesvirus (como el de la varicela).

No obstante, pese al carácter autolimitado de la MI, se trata de una enfermedad no exenta de **complicaciones**. Las más comunes son las alteraciones hematológicas (25 %), habitualmente leves, tales como anemia hemolítica, citopenias o coagulación intravascular diseminada, entre otras; a nivel del hemograma se observa leucocitosis en la mayoría de los pacientes, representando los linfocitos atípicos más del 10 % del recuento linfocitario total. Menos frecuentemente se producen complicaciones de tipo neurológico y también pueden darse casos de neumonitis. La complicación más grave es la rotura del bazo, de origen espontáneo o traumático, que puede darse

la vigilancia inmunitaria gracias a la expresión restringida de los antígenos de latencia (como EBNA3).

⁵ Dentro de las manifestaciones cutáneas que pueden ocurrir durante la infección por VEB y el desarrollo de MI, destaca, entre otras menos frecuentes (como la leucoplasia oral vellosa, el síndrome de Gianotti-Crosti, las úlceras de Lipschütz, la púrpura vasculfítica o la linfohistiocitosis hemofagocítica), la

erupción cutánea espontánea asociada a la propia viriasis por VEB: esta se presenta en aproximadamente el 3-15 % de los pacientes con MI, se desarrolla entre el 1º y el 6º día desde el debut clínico, puede ser de tipo macular, petequeal, escarlatini-forme, urticarial o eritema multiforme, y típicamente afecta al tronco (en vez de a las extremidades).

en un 0,1-0,5 % de los pacientes, con mayor riesgo en las tres primeras semanas desde el inicio de los síntomas y puede poner en riesgo la vida del paciente. La infección intrauterina es rara y de menor relevancia que con otros herpesvirus, pues menos del 5 % de las mujeres son susceptibles al virus y, en aquellas que lo son y se infectan por primera vez durante el embarazo, no se han detectado malformaciones congénitas en sus hijos (Sullivan, 2024).

La infección por el VEB puede ser particularmente grave en pacientes con condiciones preexistentes, como la enfermedad de Duncan (síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X, más frecuente en Asia), puesto que, en esos casos, la alteración de un gen clave para la activación de los linfocitos T citotóxicos puede desencadenar linfocitosis hemofagocítica, un trastorno que cursa con hemofagocitosis, hepatitis fulminante y pancitopenia, más común en menores de 14 años y con una tasa de letalidad de la mononucleosis aguda del 60 %.

En individuos inmunodeprimidos, especialmente si hay déficit funcional de linfocitos T, el virus ejerce un efecto de inmortalización de los linfocitos B que conduce a una **linfoproliferación** anormal que puede dar lugar a distintas manifestaciones, dependiendo de los órganos afectados y de si es poli o monoclonal.

Destacan entre ellos los linfomas B (entre ellos el linfoma de Burkitt y los linfomas del SNC), la

granulomatosis linfomatoide y la enfermedad linfoproliferativa postrasplante, en la cual se producen desde proliferaciones policlonales benignas de células B hasta proliferaciones monoclonales típicas de los linfomas. El riesgo de desarrollar la linfoproliferación⁶ es mayor en pacientes que eran seronegativos para el VEB y reciben trasplantes de seropositivos o se hacen conversores, sobre todo si se ha trasplantado mucha cantidad de tejido linfoide o si la inmunosupresión es muy intensa, fundamentalmente con fármacos depletores de linfocitos T. Asimismo, en los pacientes trasplantados, la medicación inmunosupresora (ciclosporina, micofenolato, tacrolimus o dosis altas de corticoides) aumenta el riesgo de padecer síndromes linfoproliferativos inducidos por VEB.

En personas que viven con VIH son también frecuentes los tumores asociados al VEB, siendo en ellos los linfomas el segundo tipo de tumor más frecuente, aunque no todos debidos al VEB. Los principales tumores asociados al VEB son el linfoma cerebral primario, el linfoma de Burkitt (la mitad de los cuales se deben al VEB) y el linfoma de Hodgkin. Además, en sujetos seropositivos al VIH, pero también en otras inmunodeficiencias, se ha descrito una situación denominada leucoplasia oral pilosa, que presenta lesiones características en el borde de la lengua, en las que se detecta replicación del VEB y cuya presencia se asocia a una progresión más rápida a SIDA (Tabla 2).

Tabla 2. Enfermedades asociadas a la infección por VEB.

Origen	Enfermedad
Linfoide	Mononucleosis infecciosa Enfermedad crónica activa Síndrome linfoproliferativo asociado al cromosoma X Enfermedad linfoproliferativa de linfocitos B Enfermedad linfoproliferativa postrasplante Linfomas del SNC Inmunodeficiencia primaria Linfoma de Burkitt Linfoma de Hodgkin Granulomatosis linfomatoide Linfoma de células T periférico
Epitelial	Carcinoma nasofaríngeo Adenocarcinoma gástrico Linfoepitelioma intestinal Leucoplasia oral pilosa
Mesenquimatoso	Leiomiocarcinoma

⁶ Se estima que, cada año, los tumores asociados al VEB superan los 200 000 nuevos casos en todo el mundo y se relacionan con más de 150 000 muertes por cáncer (Cui *et al.*, 2021).

Desde el punto de vista del diagnóstico, se debe sospechar MI instaurada en cualquier paciente joven que presente un cuadro clínico con fiebre, odinofagia y adenopatías cervicales, que también suele asociarse con un aumento de transaminasas (en el 50-75 % de los casos) y, sobre todo, con una leucocitosis moderada acompañada de linfocitosis relativa (recuento absoluto de > 4500 linfocitos/ml) y linfocitos atípicos, que corresponden a células T citotóxicas activadas.

Es preciso subrayar que algunos virus y otros patógenos son capaces de producir un síndrome clínicamente indistinguible de la MI, por lo que es importante establecer el diagnóstico diferencial con el VEB, como son los siguientes: infección por CMV, primoinfección por VIH (obligatorio descartarla en casos de MI sin serología de infección aguda por VEB), toxoplasmosis, gingivostomatitis por virus de herpes simple 1, hepatitis vírica, rubeola, linfomas e incluso fármacos (fenitoína, carbamazepina, sulfamidas o minociclina).

La confirmación diagnóstica de mononucleosis por infección por VEB puede realizarse mediante dos técnicas serológicas principales:

- **Detección de anticuerpos heterófilos** (prueba de Paul-Bunnell): la infección primaria desencadena la producción de un grupo diverso de anticuerpos heterófilos de tipo IgM capaces de reconocer antígenos presentes en la membrana de los hematíes de carnero o caballo. La detección en test rápidos de estos anticuerpos es útil para diagnosticar la MI, pues aparecen en el 80-90 % de los casos durante la fase aguda en pacientes mayores de 10 años; estas pruebas suelen tener una sensibilidad del 85 % y una especificidad del 94 % en presencia de síntomas. Sin embargo, son menos útiles en menores de 10 años, pues las IgM se detectan en < 50 % de los casos.

- La **detección de anticuerpos específicos** contra el VEB se recomienda en pacientes con cuadros clínicos atípicos y resultado negativo en una prueba de anticuerpos heterófilos. Bien es cierto que en la mayoría de los laboratorios clínicos estas pruebas suelen ser la principal opción diagnóstica debido a su mayor sensibilidad (97 % para IgM y 94 % para IgG) y especificidad, la automatización de la mayoría de los ensayos y la ventaja que ofrecen de identificar el estadio de la infección. Los marcadores más utilizados son: a) anticuerpos IgM e IgG frente al antígeno de la cápside antiviral (VCA, por sus siglas en inglés), que se detectan en infecciones recientes, y desde el inicio de la incubación; b) anticuerpos IgG frente el antígeno nuclear del VEB (EBNA), que aparecen más tarde en la infección, generalmente después de la fase aguda, entre los 6-12 meses desde el inicio de los síntomas; c) anticuerpos IgG frente al antígeno temprano (EA), presentes durante la fase activa de la infección e indicativos de replicación viral; y d) anticuerpos IgA, cuya presencia en suero disminuye de forma rápida en el primer mes tras el inicio de los síntomas mientras se siguen produciendo IgM.

Los marcadores citados y su combinación son fundamentales para diferenciar entre una infección primaria, una reactivación o una infección pasada (Tabla 3). En la infección aguda por VEB, los anticuerpos anti-VCA se encuentran elevados en más del 90 % de los casos. Los anticuerpos IgM anti-VCA aumentan desde los primeros días de la enfermedad y desaparecen en un periodo de 4 a 8 semanas. En cambio, los anticuerpos IgG anti-VCA, que aparecen más tarde, permanecen elevados de por vida. Los anticuerpos IgG anti-EBNA aparecen entre 3 y 4 semanas después del inicio de los síntomas y persisten de forma permanente; de hecho, su presencia durante la fase aguda de un síndrome mononucleósico descarta una infección aguda por VEB (Figura 3).

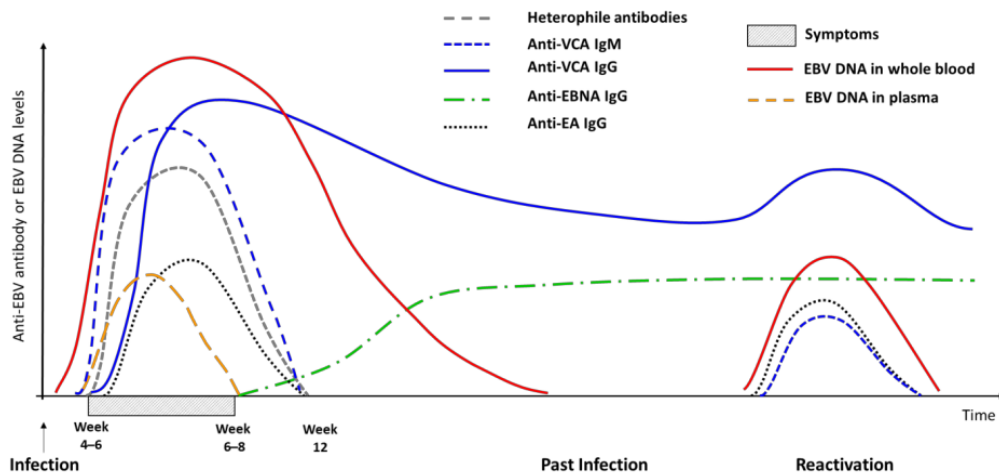


Figura 3. Evolución de los marcadores utilizados en el diagnóstico de la infección por VEB. Tomada de (Lupo *et al*, 2023). VCA: antígeno de la cápside viral; EBNA: antígeno nuclear del VEB; EA: antígeno temprano; DNA: ácido desoxirribonucleico.

Tabla 3. Perfiles serológicos del VEB.

IgM anti-VCA	IgG anti-VCA	IgG anti-EBNA	IgG anti-EA	Interpretación
-	-	-	-	Seronegativo
+	+	-	+/-	Primoinfección aguda
+	-	+	-	Infección pasada
-	+	-	-	Fase final de infección reciente (o infección pasada no respondedor frente a EBNA)
+	+	+	-	Infección pasada o final de infección reciente
-	+	-	+	Reactivación

Citomegalovirus (CMV)

El CMV pertenece a la subfamilia de los beta-herpesvirus con características morfológicas y estructurales similares a otros virus de la familia *Herpesviridae*. Está implicado en un menor número de casos de MI (en comparación con el VEB), pero retiene una gran relevancia clínica también por otros factores. Además de la infección primaria, como ocurre con el VEB, el CMV puede causar reinfecciones y, por su capacidad para permanecer en estado de latencia durante años en diversas células que actúan de reservorio (macrófagos, células endoteliales o epiteliales), puede reactivarse en determinadas circunstancias, como la inmunosupresión.

Los viriones están rodeados por un tegumento que contiene fosfoproteínas altamente inmunogénicas (p65, p150). Alrededor existe una membrana, una doble capa lipídica, y contiene en su superficie glucoproteínas (gB, gN, gH,

etc.) necesarias para la infectividad, entrada del virus en el hospedador y para su maduración y diseminación. Tras la fusión del virus con la célula huésped mediada por la glicoproteína de superficie gB, se produce la entrada por endocitosis. La nucleocápside vírica se transporta al núcleo, donde el ADN del virus adquiere configuración circular y comienza su replicación. Al iniciarse este proceso se forman en las células infectadas grandes inclusiones nucleares “en ojo de búho”, características de la infección por CMV.

La expresión del genoma vírico, al igual que en otros herpesvirus, sigue un patrón en cascada: los primeros en expresarse son los genes “inmediatamente tempranos” (IE), que producen las proteínas responsables de la replicación de ADN vírico, activando posteriormente a los genes tempranos (E) y finalmente a los tardíos (L). Las proteínas E que codifican los genes

tempranos tienen capacidad reguladora de la síntesis del ADN vírico y la fosforilación de proteínas, y participan en la formación de copias de ADN del virus que activan la transcripción y la traducción génica; mientras que las proteínas L codificadas por los genes tardíos son componentes estructurales del virión que ayudan al ensamblaje y salida de los nuevos viriones. Los genes IE pueden ser silenciados tras la infección en determinados tipos celulares, minimizando su expresión e impidiendo la progresión del ciclo del virus. Bloquean la respuesta inmunitaria del huésped inhibiendo la formación de ARN, la presentación antigénica en la superficie celular y la apoptosis, lo que da lugar a la infección latente. La infección latente se puede reactivar ante determinadas situaciones como la inmunodepresión o en enfermedades críticas.

Las células infectadas por CMV también desarrollan particulares envueltas no infecciosas (similares a los viriones, pero sin la doble cadena de ADN del genoma) y cuerpos densos (proteínas tegumentales envueltas, sobre todo p65), cuyo significado no es del todo conocido. El CMV se multiplica en muchos tipos celulares epiteliales, endoteliales, neuronas, células musculares lisas, fibroblastos, monocitos y macrófagos. En la infección latente no se produce una nueva progenie de virus, ya que algunos genes IE están reprimidos –lo que facilita la evasión de la respuesta inmunitaria–, pero el CMV puede reactivarse periódicamente y producir un nuevo ciclo lítico.

El CMV tiene una **distribución global**, con una seroprevalencia variable en función de diversos factores, como la región o las condiciones socioeconómicas, siendo especialmente elevada en países subdesarrollados, donde se estima que el 90 % de la población es seropositiva. La infección ocurre a cualquier edad, pero se adquiere normalmente en las primeras etapas de la vida, estimándose a nivel global que aproximadamente el 60 % de la población

mayor de 6 años ha estado expuesta al virus, con un incremento en la seroprevalencia a medida que aumenta la edad. Además, los estudios de seroprevalencia de CMV apuntan a que las tasas tienden a ser superiores en mujeres respecto a hombres en todos los grupos de edad. Además, se ha descrito que en mujeres en edad fértil varía considerablemente según la región geográfica, con cifras de prevalencia que oscilan entre el 25 % y el 96 % y aumentan con la edad (más altas en mujeres de 20 a 30 años vs. menores de 20 años).

La infección primaria por CMV se produce comúnmente por **contacto directo con fluidos corporales** de una persona infectada, como saliva, sangre, orina, leche materna o secreciones genitales. La **transmisión** también puede ser **vertical** y ocurrir durante el embarazo⁷, bien sea a través de la placenta (por vía hematológica) o por infección intrauterina, o bien durante el parto, también en el periodo posnatal. Así pues, las vías de entrada del CMV suelen ser el epitelio genitourinario, el tracto digestivo superior y el tracto respiratorio.

En personas inmunocompetentes, la infección primaria por CMV, que puede darse a cualquier edad, aunque mayoritariamente en adultos jóvenes sexualmente activos, suele ser asintomática o manifestarse como un cuadro vírico inespecífico o un **síndrome leve similar a la MI**, pero con anticuerpos heterófilos negativos. Es la segunda causa tras el VEB, responsable de entre un 5 % y un 8 % de los casos de MI. Los síntomas y los hallazgos analíticos son comparables a los de la infección por VEB, aunque la faringitis exudativa, linfadenopatías y esplenomegalia son menos frecuentes y llamativas. En general, la evolución es benigna y autolimitada: con un periodo de incubación variable de 20 a 60 días, se produce la recuperación completa tras una duración de 2 a 6 semanas. Excepcionalmente, se pueden presentar complicaciones como miocarditis,

⁷ El CMV es la principal causa de **infección congénita** a nivel mundial, la cual puede tener graves consecuencias, sobre todo cuando se trata de una primoinfección en la madre. En nuestro medio, entre un 20-60 % de las mujeres embarazadas son seronegativas y susceptibles de desarrollarla. Se cree que la infección congénita por CMV afecta aproximadamente al 0,5-2 % de los recién nacidos vivos (en España se ha estimado una media del 0,5 %). Las manifestaciones en el feto pueden pasar inadvertidas (infección subclínica), pero especialmente en los casos de infección primaria, también puede dar lugar a lesiones

graves conducentes a un aborto o a secuelas importantes que producen muerte perinatal o discapacidad. Se estima que 1 de cada 10 nacidos vivos (5-15 %) con infección congénita presentan síntomas al nacer (sobre todo, hepatoesplenomegalia, *rash*, microcefalia o ictericia) y, aunque la mayoría son asintomáticos, alrededor del 5-25 % de ellos desarrollan secuelas permanentes por lesiones en el SNC; sobre todo, representa la primera causa de sordera neurosensorial y retraso mental, y provoca otras alteraciones psicomotoras o dentales en los primeros años.

hepatitis y encefalitis. también se ha asociado a la aparición del síndrome de Guillain-Barré.

Los leucocitos y el endotelio vascular parecen jugar un papel importante en el control de la infección. Una carga viral elevada se ha relacionado con un mayor riesgo de infección en todo tipo de pacientes. Los individuos inmunocompetentes excretan el virus de forma intermitente; por el contrario, en los inmunodeprimidos la excreción viral se produce durante años y de manera constante. Además, la infección primaria es factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad por CMV en el embarazo y en el paciente trasplantado, no así en el caso de personas con VIH y trasplantados hematopoyéticos. Hay que subrayar que en pacientes inmunodeprimidos y en los casos de infección congénita, el CMV puede provocar infecciones graves con afectación multiorgánica.

Una vez superada la infección primaria, el virus permanece en estado latente en las células mieloides (monocitos) y posiblemente también en otros órganos y tejidos, donde es controlado por la respuesta inmunitaria tanto de células T citotóxicas y *natural killer* como por anticuerpos; no obstante, se pueden producir infecciones recurrentes bien por reinfección con una cepa diferente del virus o por reactivación de la cepa latente. Mientras que la inmunidad humoral parece prevenir la progresión a enfermedad por CMV, ya que reduce el grado de replicación viral, la mayor gravedad parece relacionarse en mayor medida con la afectación grave de la inmunidad celular. Además, en situaciones de inmunosupresión, el virus puede reactivarse, liberándose al torrente sanguíneo y otros fluidos corporales y resultando en la aparición de síntomas.

Más allá de su manifestación como MI, la infección por CMV tiene especial relevancia clínica por sus potenciales complicaciones en pacientes inmunodeprimidos y, en particular, en trasplantados de órgano sólido (en adelante, TOS), quienes, por su medicación inmunosupresora crónica, tienen déficit en la inmunidad celular mediada por linfocitos T. Sin profilaxis, una mayoría de estos pacientes desarrollarán

enfermedad por reactivación del CMV, especialmente en los primeros 3-6 meses postrasplante. La frecuencia de esta enfermedad es variable (puede alcanzar hasta el 80 % de los pacientes trasplantados) y va a depender del tipo de trasplante, ciertos factores de riesgo (por ejemplo, edad > 60 años, necesidad de transfusiones, déficit genético del complemento o estado de seropositividad del donante y seronegatividad del receptor) y la estrategia de prevención utilizada. Asimismo, en trasplantados de médula o hematopoyéticos la neumonía por CMV es la principal causa que compromete su vida, con una mortalidad superior al 80 % en ausencia de profilaxis; y en personas con infección avanzada por VIH (recuento de CD4+ < 100/ml), la retinitis por CMV puede conducir a pérdida de la visión, y también predomina la afectación gastrointestinal en forma de colitis con diarrea ocasionalmente sanguinolenta y dolor abdominal tipo cólico (Suárez *et al.*, 2016).

Finalmente, el diagnóstico de la infección por CMV se basa principalmente en técnicas serológicas, que incluyen la detección de anticuerpos IgG, IgM y las técnicas de avidéz de IgG, que permiten diferenciar entre una infección reciente y una infección pasada; los anticuerpos aparecen casi a la vez que la excreción del virus por saliva y orina. El diagnóstico cobra especial importancia durante el embarazo: la seroconversión –aparición de IgG frente a CMV– en una mujer gestante previamente no inmune se considera el estándar para identificar una infección primaria⁸. En pacientes sometidos a algún tipo de trasplante, es crucial realizar una monitorización periódica de la carga viral de CMV en plasma mediante técnicas moleculares, que permite la detección temprana de la reactivación viral. Otros métodos usados para diagnosticar la infección por CMV es el aislamiento del virus en cultivos celulares o la detección de sus antígenos, con realización del ensayo de antigenemia pp65 o de la PCR en tiempo real, la cual puede usarse para la detección temprana de la replicación viral (Tinoco *et al.*, 2014).

⁸ El diagnóstico de la infección fetal puede realizarse mediante métodos invasivos (como amniocentesis o cordocentesis) y no invasivos. Entre los últimos, la ecografía y la resonancia magnética proporcionan información sobre posibles complicaciones en el feto, como hidrocefalia, calcificaciones cerebrales o retraso

en el crecimiento, pero no permiten confirmar la infección. Actualmente, las técnicas moleculares basadas en PCR son las más utilizadas, permitiendo identificar el ADN del virus en el líquido amniótico o en la sangre fetal, lo que confirma la infección.

TRATAMIENTO

El abordaje de la MI –bien sea causada por VEB o por CMV– en sujetos inmunocompetentes es fundamentalmente **sintomático**, y suele hacerse con analgésicos y antipiréticos como el paracetamol o antiinflamatorios no esteroideos (como ibuprofeno) en sus pautas más habituales y ampliamente conocidas (por vía oral cada 6 u 8 horas). Se busca con ello combatir la fiebre, el dolor de garganta, el malestar general o la inflamación de ganglios. Únicamente requerirán tratamiento específico las posibles complicaciones⁹.

En nuestro medio no son necesarias medidas especiales para evitar la transmisión, debido a que evitar la exposición al VEB es casi imposible, y la reincorporación a la actividad habitual va a depender de la sintomatología del paciente. Si bien se recomienda **evitar la actividad física excesiva** durante el primer mes de la enfermedad (o hasta que se resuelva la esplenomegalia), para reducir el riesgo de rotura esplénica y de afectación hepática se ha demostrado que el reposo obligado no aporta beneficios, sino que la actividad se debe adaptar a la tolerancia del paciente.

No existen evidencias sólidas para el uso de corticosteroides como tratamiento sintomático de la MI no complicada (Rezk *et al.*, 2015) y su uso rutinario no está recomendado por las implicaciones de la inmunomodulación en un virus con potencial de inducir una transformación celular maligna, de modo que su administración queda restringida a las posibles complicaciones, como la obstrucción de la vía aérea, infección grave o prolongada, anemia hemolítica, plaquetopenia, síndrome hemofagocítico, afectación del SNC, miocarditis o pericarditis, o en algunos casos de postración muy prolongada. En tales casos, no existen pautas bien establecidas, pero se han usado dosis de inicio de 40-80 mg/día de prednisona o 0,25 mg/kg cada 6 h de dexametasona durante 2-3 días, con reducción progresiva en 1-2 semanas.

En cuanto al uso de **fármacos antivirales** en la MI, los más interesantes son los inhibidores de

la ADN polimerasa (aciclovir, ganciclovir, cidofovir y foscarnet) y el más recientemente comercializado maribavir, un inhibidor competitivo de la proteína cinasa UL97, esencial en la replicación viral. No obstante, es preciso indicar que los medicamentos que contienen estos fármacos tienen indicación expresa de tratamiento de infecciones por CMV u otros herpesvirus, no así para la infección por VEB.

Aciclovir y ganciclovir se han mostrado activos *in vitro* y pueden elevar *in vivo* la tasa de eliminación del VEB a través de las secreciones faríngeas, pero no modifican el curso de la enfermedad aguda (Sullivan, 2024). No obstante, un metaanálisis de Cochrane con datos de 7 estudios clínicos aleatorizados comprobó la ausencia de beneficio del tratamiento con aciclovir oral o intravenoso, o valaciclovir, en MI aguda de diversa gravedad (De Paor *et al.*, 2016). No se recomienda de forma generalizada su uso.

Algunas evidencias sugieren que, junto a corticoides (prednisona 0,5 mg/kg/día con disminución gradual en el curso de 10-14 días), los antivirales sí podrían tener beneficios en pacientes inmunocompetentes con infecciones graves por el VEB, así como para el tratamiento de la leucoplasia oral vellosa en pacientes personas que viven con VIH. Los síndromes linfoproliferativos postrasplante asociados al VEB no responden a los antivirales y su abordaje debe orientarse a reducir la inmunosupresión y la administración de rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD20.

En las formas de MI con clínica importante (fiebre elevada y persistente, odinofagia, inflamación faringoamigdalárea severa) es necesario descartar la infección concomitante por *Streptococcus pyogenes* y evaluar la posibilidad de sobreinfección por microorganismos anaerobios, considerando, en su caso, la administración empírica de metronidazol.

Desde el punto de vista de la **profilaxis farmacológica**, se ha hipotetizado que, en ausencia de tratamiento específico frente a la enfermedad por VEB, una vacuna que prevenga

⁹ Por ejemplo, para el tratamiento de la rotura esplénica se prefiere el tratamiento no quirúrgico con cuidados intensivos de

apoyo y preservación del bazo, aunque en algunos casos no se puede evitar la esplenectomía.

eficazmente la infección puede tener importantes beneficios en salud, no solo a la hora de prevenir la MI, sino las consecuencias de otras enfermedades asociadas (Zhong *et al.*, 2022). Pese a que ya desde finales del siglo pasado y principios del actual se han dado ciertos pasos –con éxito parcial– en la investigación clínica, por ejemplo, con candidatos basados en vectores virales recombinantes (Gu *et al.*, 1995) o en células CD8+ (Elliot *et al.*, 2008), hasta la fecha no se dispone de ninguna vacuna autorizada, aunque hay interesantes investigaciones en marcha, mayoritariamente en fases preclínicas y clínicas precoces de la investigación.

Los esfuerzos actuales se concentran sobre todo en la selección, combinación y diseño de antígenos para mejorar la eficacia de las vacunas. Las glicoproteínas de la envuelta del VEB, como gH/gL, gp42 y gB, han mostrado una interesante inmunogenicidad en comparación con el antígeno gp350, que centró anteriormente la mayoría de las investigaciones. Se ha demostrado, además, que la inmunización frente a varios antígenos virales induce una marcada sinergia de la actividad neutralizante frente al VEB en comparación con la inmunización con proteínas individuales, lo que puede tener su explicación en el complejo ciclo vital y los mecanismos de infección del VEB. Asimismo, las partículas similares a virus (VLP) y los candidatos basados en andamiajes proteicos (*protein scaffolds*) son plataformas que parecen inducir respuestas inmunitarias más potentes que los antígenos solubles (Zhong *et al.*, 2022).

A modo de ejemplo reciente, un grupo de investigadores de EE.UU. desarrolló dos vacunas bivalentes dirigidas frente a 3 o 4 de las glicoproteínas virales que median la entrada de los viriones en las células epiteliales y los linfocitos B humanos, a saber, gp350 y gH/gL/gp42. Los candidatos vacunales, generados a base de nanopartículas autoensambladas (formadas por la fusión de las glicoproteínas de cadena

única gH/gL y gH/gL/gp42 con la ferritina bacteriana) y denominados gH/gL+gp350D123 y gH/gL/gp42+gp350D123, han demostrado la capacidad de inducir una respuesta inmunitaria potente de anticuerpos neutralizantes protectores frente al VEB en ratones, hurones y primates no humanos. Los análisis estructurales por microscopía electrónica mostraron que las cadenas únicas de glicoproteínas adoptan una conformación espacial similar a la que presentan en estado “salvaje” (*wild type*), y se confirmó la homogeneidad de los preparados, tan necesaria para su desarrollo clínico. Además, cuando se mezclaban estas vacunas con otros candidatos previamente desarrollados dirigidos a la glicoproteína gp350, no se observó una competición inmunitaria. Es reseñable el hallazgo de que la transferencia pasiva de suero con IgG de ratones vacunados con los dos candidatos a ratones humanizados confirmó una protección significativa frente a la infección por VEB, en comparación con suero procedente de animales que habían recibido un control. De modo interesante, no se observó desarrollo de linfomas debidos a la infección viral en los animales inmunizados durante el limitado periodo de seguimiento del estudio (Wei *et al.*, 2022).

Las **vacunas terapéuticas** contra el VEB también se han probado clínicamente con resultados alentadores. Se ha visto que la inmunización con diversos candidatos que expresan las proteínas de latencia EBNA1, LMP1 y/o LMP2 del VEB tiene efecto en la inducción de una respuesta inmunitaria mediada por células CD4+ y CD8+ citotóxicas con actividad antitumoral específica. De igual modo, la adición de las proteínas de la envuelta (gH/gL, gB y gp350) tiene el potencial de aumentar su eficacia. Otra vía de investigación prometedora la constituye la terapia de células CAR-T dirigidas frente a las proteínas de latencia, que buscaría aumentar la especificidad y la eficacia del tratamiento de los tumores asociados al VEB (Cui *et al.*, 2021).

Fármacos anti-CMV

Más allá del abordaje sintomático de la mononucleosis propiamente dicha, si nos referimos de manera específica a la infección por CMV, esta en raras ocasiones precisa de tratamiento

en personas inmunocompetentes, excepto si aparecen complicaciones. En sujetos sanos, por tanto, la terapia antiviral específica frente a CMV no se indica regularmente, salvo en la

infección primaria por CMV durante el embarazo¹⁰.

Lo que sí se deberá hacer es una **profilaxis antiviral específica** en personas inmunodeprimidas (por diversas causas) o tratamiento en lactantes con afectación del SNC o enfermedad sintomática. Para ello se dispone de distintos fármacos, cuyas pautas de uso y duración de tratamiento varían dependiendo del paciente y del tipo de afectación (Tabla 4).

Tanto ganciclovir como –el actualmente preferido– valganciclovir suelen ser considerados los fármacos de primera elección frente al CMV. Ambos, para ser activos requieren ser fosforilados por una cinasa de origen viral, dando lugar a su forma activa, responsable de la inhibición de la ADN polimerasa y la subsiguiente detención del proceso de replicación de los viriones en que se fundamenta su utilidad terapéutica.

Tabla 4. Pautas de tratamiento de la infección por CMV.

Paciente inmunocomprometido	Ganciclovir 5 mg/kg/12 h por vía intravenosa; si la evolución es favorable continuar con valganciclovir 900 mg/12 h por vía oral durante un mínimo de 2-3 semanas.
Infección del SNC	Ganciclovir 5 mg/kg/12h por vía intravenosa + foscarnet 90 mg/kg/12 h como terapia de inducción hasta alcanzar mejoría clínica. El tratamiento de inducción debe ir seguido de terapia de mantenimiento con ganciclovir 5 mg/kg/día por vía intravenosa o valganciclovir 900 mg/24 h por vía oral.
Coriorretinitis	<ul style="list-style-type: none"> • Foscarnet intravítreo (1,2 mg en 0,1 ml) • Ganciclovir intravítreo (0,4 mg en 0,1 ml)
Primoinfección materna	Valaciclovir 2 g/6 h por vía oral, al menos 12 semanas.
Infección congénita	<ul style="list-style-type: none"> • Ganciclovir 6 mg/kg/12 h por vía intravenosa, 6 semanas. • Valganciclovir 16 mg/kg/12 h por vía intravenosa, 6 semanas.
Toxicidad, resistencias o intolerancia a val/ganciclovir	<ul style="list-style-type: none"> • Foscarnet 90 mg/kg/12 h por vía intravenosa, 3 semanas. • Cidofovir 5 mg/kg/semana, 3 semanas seguido de 3-5 mg/kg cada 2 semanas. • Maribavir 400 mg/12 h por vía oral.

Es frecuente la división de los **agentes antivirales** frente al CMV en **derivados de nucleósidos** y no nucleósidos, siendo los primeros análogos de bases púricas o pirimidínicas capaces de sustituir a las naturales e interferir en el proceso de replicación del ADN viral. **Ganciclovir** es un análogo estructural y farmacológico de 2'-desoxiguanosina y también del aciclovir, menos activo que este frente a virus del herpes, pero > 30 veces más activo *in vitro* frente a CMV, razón por la cual tiene aplicación en infecciones oportunistas en pacientes inmunodeprimidos, pese a que no es un fármaco cómodo de usar por la necesidad de administración por vía intravenosa (normalmente, a la dosis de 5 mg/kg/12 h) y por la toxicidad neurológica y hematológica (mielotoxicidad). Se elimina por vía renal y se ajusta la dosis en función del aclaramiento de creatinina. Es

bastante efectivo en estabilizar o mejorar la retinitis y la colitis, pero menos en neumonitis. La suspensión del tratamiento conlleva la reactivación del proceso, y con el uso continuado la aparición de resistencias es uno de los principales inconvenientes del fármaco, ya que la neutropenia es controlable con medidas adecuadas (pero puede ser aditiva a la de zidovudina).

Valganciclovir, por su parte, es el éster N-valílico de ganciclovir (Figura 4), que presenta la ventaja de su administración oral: sufre un metabolismo rápido por esterasas intestinales y hepáticas dado lugar a ganciclovir. A modo de ejemplo, en la práctica clínica habitual la profilaxis de la infección por CMV en trasplantados de órgano sólido se hace habitualmente con la administración de valganciclovir oral

¹⁰ Algunos estudios apuntan a un posible beneficio con el uso de valaciclovir en las etapas precoces –primer trimestre– del

embarazo a fin de reducir el riesgo de infección fetal (Chatzakis *et al.*, 2024).

(900 mg/día) y solo si el paciente no tolera la vía oral se recurre a ganciclovir intravenoso como alternativa, ajustando siempre la dosis a la función renal de los pacientes. Se recomienda una duración de la profilaxis de 3 meses en trasplante de riesgo intermedio (receptor seropositivo), 6 meses en casos de alto riesgo (donante seropositivo y receptor seronegativo, o en caso de una potente depleción linfocitaria o trasplante intestinal) y de > 12 meses en trasplante de pulmón. Su pauta también se ajusta según la función renal y sus efectos adversos más frecuentes son molestias digestivas (dolor abdominal, diarrea, náuseas), cefalea y mielotoxicidad.

Por su parte, **cidofovir** es un análogo estructural de la citidina que suprime la replicación del CMV (una vez que penetra en las células, donde es fosforilado a difosfonato de cidofovir) mediante la inhibición de la síntesis de ADN viral a través de la inhibición selectiva de las ADN polimerasas de los virus herpes simple 1 y 2 y CMV. Al contrario que ganciclovir, el metabolismo de cidofovir no depende ni es facilitado por las infecciones virales. Su acción prolongada se debe a que la semivida del difosfonato de cidofovir dentro de las células es de 17-65 h, y de 87 h para el conjugado de fosfato con colina. Tiene indicación específica en el tratamiento por vía intravenosa de la retinitis por CMV en adultos con SIDA y sin alteración renal, habiendo demostrado que reduce el tiempo de progresión de la retinitis por CMV hasta 120 días desde los 21 días en pacientes no tratados. Algunas cepas de CMV resistentes a ganciclovir pueden ser sensibles a cidofovir.

Foscarnet es un antiviral del grupo de los fosfonatos que actúa inhibiendo selectivamente la replicación del ADN viral en todos los tipos de virus herpes, incluyendo el CMV así como el VEB y varicela-zóster; también inhibe la replicación del VIH, de los virus de la gripe A y de la hepatitis B. Con la ventaja de que no precisa de una fosforilación previa para inhibir la ADN polimerasa, presenta el inconveniente de que

puede tener una importante toxicidad a nivel renal (no aditiva a la de zidovudina), por lo que su uso se restringe a los casos de resistencia a ganciclovir¹¹. Se administra por vía intravenosa (a dosis de 60 mg/kg/8 h o 90 mg/kg/12 h), requiriendo hidratación intensa y monitorización de la función renal e iónica, pues otros efectos adversos frecuentes son las alteraciones iónicas (hipomagnesemia, hipocalcemia e hipopotasemia) y la disuria, además de náuseas, úlceras genitales y parestesias. Para foscarnet se ha descrito una alta barrera genética al desarrollo de resistencias virales: parece haber resistencia cruzada entre cidofovir y ganciclovir, pero no entre cidofovir y foscarnet, ni entre ganciclovir y foscarnet.

Según se ha avanzado, el perfil de seguridad de ganciclovir y valganciclovir se caracteriza por importantes efectos mielosupresores, lo cual determina que no se recomiende la profilaxis antiviral con ellos en pacientes receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico por el riesgo de retraso del injerto medular o de aparición de la *enfermedad injerto contra huésped*. Pero las guías de práctica clínica más aceptadas (por ejemplo: NCCN, 2024) sí recomiendan su uso en el contexto de **tratamiento anticipado**¹², que actualmente es el enfoque más común en receptores de TPH alogénico, sobre todo en los primeros 100 días postrasplante. Si se opta por valganciclovir, se debe tener en cuenta que no exista enfermedad intestinal que dificulte su absorción; en pacientes con neutropenia, se recomienda tratar con foscarnet o cidofovir, que son también opciones en 2ª línea. La duración del tratamiento anticipado dependerá de la evolución de la monitorización del CMV en sangre o plasma, a través de la cuantificación de los niveles de ADN mediante RT-PCR: ganciclovir y valganciclovir deben mantenerse hasta obtener al menos 1 o 2 muestras con cargas virales por debajo del límite de detección, si bien muchos centros continúan después con profilaxis secundaria.

¹¹ En la práctica, se debe sospechar de fracaso terapéutico por desarrollo de resistencias a ganciclovir en los pacientes que, realizando un tratamiento correcto tras 3 semanas, no mejoran clínicamente y mantienen presencia de ADN viral en sangre, o bien que elevan la viremia (> un logaritmo de la concentración viral plasmática) después de 2 semanas de tratamiento. En estos casos, es importante valorar también la infradosificación del ganciclovir o la existencia de un grado de inmunosupresión significativo.

¹² La profilaxis antiviral implicaría la administración de antivirales de forma precoz tras el trasplante y durante un periodo determinado a todos los pacientes con riesgo de desarrollar enfermedad por CMV, en ausencia de sospecha clínica de enfermedad y sin considerar datos microbiológicos de infección. En cambio, la terapia anticipada consiste en administrar el tratamiento antiviral para prevenir la progresión de la infección y el desarrollo de enfermedad orgánica tan pronto como se detectan en sangre marcadores de replicación viral del CMV (carga viral).

Más recientemente (2021) se ha comercializado en España **letermovir**, un nuevo agente anti-CMV que inauguró una vía terapéutica: actúa mediante la inhibición del complejo ADN terminasa viral, de modo que interfiere con la formación de unidades monoméricas de genoma de longitud adecuada y con la maduración, ensamblado y encapsidación de los viriones. Fue aprobado para la profilaxis por vía oral e intravenosa de la reactivación del CMV y de la enfermedad causada por este virus en adultos seropositivos para el CMV [R+] receptores de un TPH alogénico, y posteriormente se ha autorizado en adultos seronegativos que reciben un trasplante de riñón de un donante seropositivo [D+/R-]. Con una barrera genética *a priori* mejorada respecto al resto de agentes anti-CMV y un perfil toxicológico relativamente benigno (caracterizado mayoritariamente por reacciones adversas de tipo gastrointestinal), en su estudio pivotal en pacientes con TPH demostró que el inicio de la profilaxis en el primer mes postrasplante reduce en casi 24 puntos porcentuales respecto a placebo la tasa de fracaso de la profilaxis a los 6 meses (38 % vs. 61 %; $p < 0,0001$), un efecto condicionado en su mayor parte por una reducción del 60 % en la necesidad de inicio de terapia anticipada con (val)ganciclovir como consecuencia del desarrollo de infección clínicamente significativa por CMV (18 % vs. 42 %); no obstante, su beneficio clínico parece limitado por la escasa incidencia del fármaco en el desarrollo de la enfermedad por CMV (1,5 % vs. 1,8 % con placebo), que es el objetivo final más importante de la estrategia profiláctica (Fernández-Moriano, 2021).

Uno de los mayores problemas en el tratamiento de la infección o enfermedad por CMV es la **aparición de cepas virales resistentes** con refractariedad a los fármacos disponibles, recurrencias de la enfermedad y riesgo de pérdida del órgano, que puede ser fatal para determinados pacientes trasplantados por la escasez de opciones terapéuticas. Cuando se detectan resistencias virales en pacientes trasplantados se suele recurrir a una reducción de la inmunosupresión (con riesgo de rechazo del órgano), a aumentos de dosis de antivirales y a asociaciones entre los fármacos citados (con la desventaja de que esas pautas pueden requerir varias infusiones intravenosas), si bien el hecho de que todos comparten diana

terapéutica –la ADN polimerasa viral– hace evidente el riesgo de resistencias cruzadas a varios o todos ellos. Algunos trabajos han apuntado a que la resistencia a ganciclovir se desarrolla en aproximadamente un 7 % de pacientes trasplantados de órgano sólido (donantes seropositivos/receptor seronegativo) que han recibido profilaxis oral durante 3 meses, si bien se ha llegado a describir una resistencia a ganciclovir en hasta 1 de cada 5 casos de enfermedad por CMV (mediana de aparición de 10 meses postrasplante), que suele traducirse en una hospitalización más larga, toxicidades graves por otros tratamientos y mayor mortalidad. Los mecanismos de resistencia a los agentes anti-CMV disponibles incluyen mutaciones en los genes virales que codifican para: i) la UL97 serina-treonina cinasa, enzima implicada en la fosforilación de varias proteínas celulares y virales y de ganciclovir (necesaria para su activación), de modo que esas mutaciones (por ejemplo, M460V/I, H520Q, C592G, A594V, L595S o C603W) confieren resistencia a ganciclovir/valganciclovir; y ii) la UL54 ADN polimerasa, que, cuando está mutada, hace que el virus sea resistente a todos los fármacos disponibles (EMA, 2022).

Se alude a *enfermedad refractaria* por CMV cuando, además de la sintomatología asociada, se detecta carga viral (detección de proteínas o ácidos nucleicos virales) en sangre o cualquier otra muestra de tejido o fluidos corporales durante 2 o más semanas a pesar del tratamiento antiviral considerado adecuado. Se estima que ocurre en la mitad de los receptores de TPH que reciben terapia estándar, previsiblemente en los primeros 100 días postrasplante, y se relaciona con un riesgo incrementado de patología multiorgánica y mortalidad asociada al tratamiento.

En este supuesto terapéutico se ha comercializado en 2024 **maribavir**, un novedoso fármaco antiviral alejado estructuralmente de los inhibidores de la ADN polimerasa del CMV (Figura 4) que actúa como inhibidor de la proteína serina-treonina cinasa viral UL97: mediante su acción en el sitio de unión del ATP (inhibición competitiva), inhibe la cinasa en la fase de replicación del ADN viral sin afectar al proceso de maduración del concatenador. Así, es capaz de abolir la actividad fosfotransferasa e inhibir la replicación y maduración del ADN del CMV, su encapsidación y su salida nuclear. Con base

en ese mecanismo, el medicamento, designado como huérfano, se encuentra aprobado para el tratamiento –pauta diaria y por vía oral– de la infección y/o enfermedad por CMV refractaria (con o sin resistencia) a uno o más tratamientos previos, incluyendo ganciclovir,

valganciclovir, cidofovir o foscarnet en pacientes adultos que se han sometido a un TPH o a un TOS, debiéndose seguir siempre las orientaciones oficiales sobre el uso adecuado de antivirales.

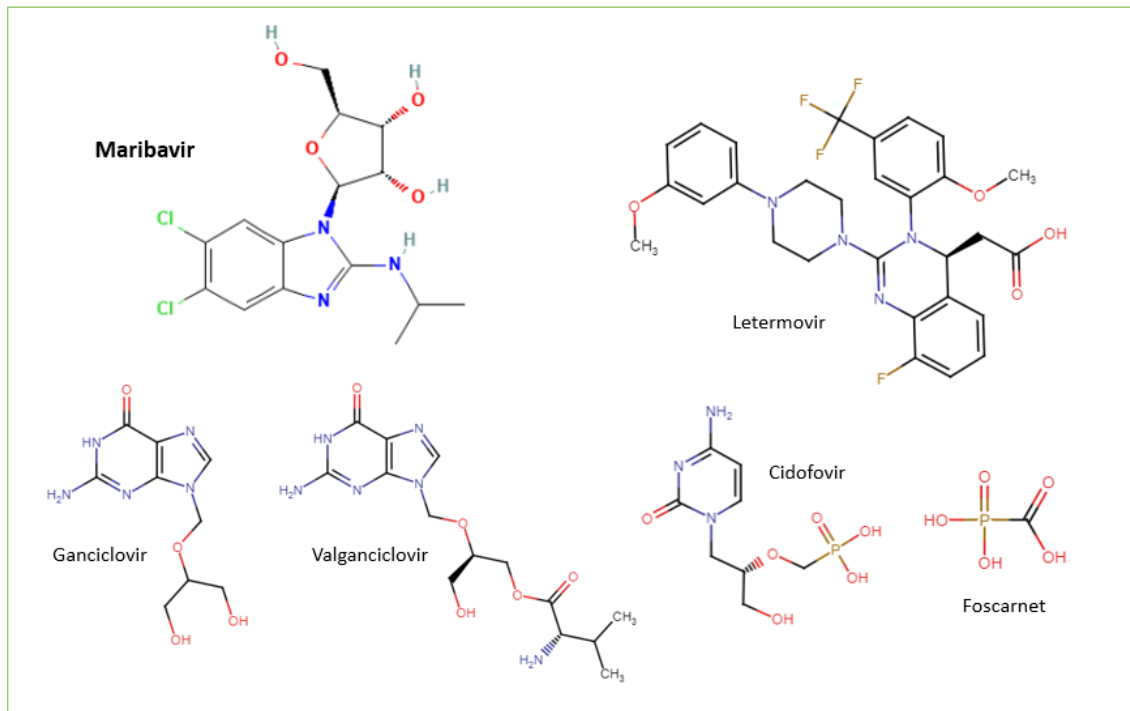


Figura 4. Estructuras químicas de los fármacos antivirales disponibles en España que tienen alguna indicación autorizada frente a citomegalovirus.

Su eficacia clínica se contrastó en un ensayo pivotal de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, abierto y controlado por comparador activo, con una duración de 20 semanas, en pacientes refractarios a al menos un tratamiento previo con alguno de los 4 fármacos usados en la práctica clínica para tratar infecciones por CMV (ganciclovir, valganciclovir, foscarnet o cidofovir), que también constituyeron las opciones para el tratamiento del grupo control. La administración diaria del nuevo fármaco durante 2 meses fue significativamente superior frente al control en términos de reducción de viremia hasta niveles indetectables (56 % vs. 24 %). El fármaco parece aportar un menor beneficio en pacientes con carga viral intermedia-alta al inicio (aumento de 22 puntos porcentuales) o ausencia de resistencias genotípicas al resto de fármacos antivirales (aumento de 12 puntos), lo que puede limitar su potencial terapéutico. En una elevada proporción de

pacientes se produce una recurrencia de la viremia (57 % vs. 34 % con los comparadores), la mayoría tras finalizar el tratamiento.

A su favor, hay que indicar también que es generalmente bien tolerado, con una mayoría de reacciones adversas asociadas al tratamiento de tipo digestivo, entre las que predominan: alteraciones del gusto (46 %), náuseas (21 %), diarrea (19 %) o vómitos (14 %), y también fatiga (12 %). Son mayoritariamente leves-moderadas y de corta duración (ocurren sobre todo al inicio del tratamiento); solamente sobresale entre las graves la diarrea (2 %). Con su uso se ha reportado una menor incidencia de nefrotoxicidad aguda frente a foscarnet (9 % vs. 21 %) y de neutropenia respecto a ganciclovir/valganciclovir (9 % vs. 34 %), si bien hay que prestar especial atención al riesgo de interacciones farmacocinéticas que pudieran aumentar los niveles de los

inmunosupresores, algunos de estrecho margen terapéutico (por ejemplo, tacrolimus).

En definitiva, se trata de un fármaco que inaugura una ruta terapéutica en su indicación, con una diana farmacológica diferente respecto a los cuatro fármacos anti-CMV ya disponibles con indicación en tratamiento (no profilaxis) – ganciclovir, valganciclovir, foscarnet y cidofovir–, que se posiciona provisionalmente como fármaco de elección en 2ª línea de la infección por CMV tras fallo a alguno de los fármacos anteriores y como alternativa a las escasas

opciones disponibles, de especial interés en pacientes que tienen carga viral detectable con o sin manifestaciones clínicas. Su vía de administración oral también puede traducirse en una mejor adherencia terapéutica, aunque no mejora la pauta de valganciclovir (una sola toma oral diaria). Debe subrayarse que no podrá ser usado concomitantemente con ganciclovir/valganciclovir, pues estos requieren activación por la cinasa UL97, que estaría inhibida por maribavir, y que la barrera frente a resistencias es baja (Fernández-Moriano, 2021).

EL PAPEL ASISTENCIAL DEL FARMACÉUTICO

La mononucleosis infecciosa (MI) es, pues, una entidad clínica de muy amplia distribución y etiología viral en la práctica totalidad de casos, constituyendo un problema de Salud Pública no desdeñable, sobre todo en grupos de adolescentes y adultos jóvenes, con implicaciones notables en la salud individual a largo plazo. Para minimizar su impacto, la búsqueda de nuevas terapias, y, sobre todo, el desarrollo de vacunas preventivas, son áreas donde la implicación de los farmacéuticos, como profesionales sanitarios expertos en el medicamento que se desempeñan en la investigación farmacológica y la industria, se revela crucial.

Atendiendo a su causa mayoritaria, la infección por el VEB, se comprende que se trata de una enfermedad que se contagia –y se resuelve– fundamentalmente en el ámbito comunitario, dependiente de las relaciones sociales del individuo, motivo por el cual el **farmacéutico comunitario** cobra un papel especialmente importante en la asistencia sanitaria frente a la MI.

No se debe olvidar que la oficina de farmacia es un establecimiento sanitario por el que pasan diariamente más de dos millones de personas y desde donde se ofrecen más de 182

millones de consejos sanitarios al año. De ahí que, sumado a su accesibilidad (con amplitud de horarios y sin necesidad de cita previa), ubicuidad y cercanía, la red española de más de 22 220 farmacias comunitarias resulta especialmente interesante como centro de divulgación de información rigurosa, adecuado para formar a los pacientes y promover una educación sanitaria que permita evitar infecciones y, en su caso, mejorar el uso de los tratamientos antivirales y prevenir los problemas relacionados con los mismos, incluyendo la notificación de posibles reacciones adversas.

Por otro lado, en nuestro país el tratamiento antiviral específico frente al CMV se dispensa en el ámbito del Sistema Nacional de Salud en los servicios de farmacia de los hospitales¹³, desde donde el **farmacéutico especialista hospitalario** juega también un papel relevante en la optimización de los tratamientos, sobre todo en pacientes sometidos a trasplantes de órgano sólido o de progenitores hematopoyéticos.

A pesar de que, como se ha visto hasta aquí, la mayor proporción de casos de MI no requieren de farmacoterapia específica, sino solo de soporte sintomático (con paracetamol y AINEs),

¹³No todos los medicamentos autorizados para tratar o prevenir las infecciones por CMV son calificados como de “Uso Hospitalario” por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, como es el caso de los que contienen valganciclovir, de administración por vía oral. Estos serían dispensables en oficina

de farmacia, si bien el Ministerio de Sanidad ha establecido reservas singulares para su dispensación con cargo al Sistema Nacional de Salud a nivel de los servicios de farmacia hospitalaria, limitando en la práctica la dispensación por farmacéuticos hospitalarios.

la integración efectiva del fármaco en los equipos multidisciplinares de atención primaria y especializada puede constituir una valiosa herramienta frente al impacto de la MI y las infecciones virales subyacentes, pudiéndose identificar varias vías de actuación en el marco de los **Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales**.

I. Educación sanitaria orientada a la prevención

Los conocimientos que el farmacéutico tiene sobre microbiología y salud pública le permiten ser una herramienta muy importante en la prevención primaria de la MI y secundaria de las potenciales complicaciones derivadas de ella, tomando ventaja de la confianza de la sociedad para ofrecer consejos de estilo de vida útiles a pacientes y usuarios. Estos serán aplicables desde la infancia y la adolescencia, etapas donde la enfermedad tiene una mayor incidencia, y que además permitirán crear conciencia de cara al resto de la vida.

Se debe recordar que, para el caso particular de la MI, más del 90 % de los pacientes que la sufren no recuerdan haber tenido contacto con una persona enferma, ya que el virus puede permanecer durante meses en la orofaringe –por tanto, con capacidad de contagio– de personas que ya han pasado la enfermedad.

Su nombre popular de “enfermedad del beso”, que alude al contagio mayoritario del VEB a través de la saliva de una persona infectada durante un beso o contacto estrecho, no exime de que la infección también se puede transmitir compartiendo objetos como vasos, cubiertos o cepillos de dientes, o a través de un estornudo. El CMV tiene, en comparación con el VEB, otras vías de contagio a considerar, pues también puede transmitirse a través de otros líquidos corporales, como orina, sangre, lágrimas, semen o leche materna.

Por todo lo anterior, resulta muy difícil **prevenir el contagio**, y las actividades de educación sanitaria deben orientarse a medidas profilácticas generales, en esencia, similares a las que se suelen difundir para la prevención del contagio por otros virus respiratorios, y que

adquirieron buena fama en la pandemia por COVID-19. Conociendo que los lactantes y niños en edad preescolar representan la principal fuente de contagio, algunas recomendaciones sobre las que se puede hacer hincapié en los grupos de riesgo (inmunodeprimidos, trasplantados o embarazadas seronegativas, entre otros) son las siguientes:

- ✓ Lavado frecuente de manos con agua y jabón¹⁴, especialmente tras cambiar pañales, dar de comer a niños pequeños, limpiar su nariz o tocar sus juguetes.
- ✓ No compartir alimentos ni usar los mismos envases o utensilios que los niños pequeños.
- ✓ No llevarse a la boca el chupete de un bebé ni lavarse los dientes con el mismo cepillo usado por un niño pequeño.
- ✓ Evitar el contacto con la saliva al besar a un niño.
- ✓ Limpiar con agua y jabón (o con una solución de agua y lejía 9:1, asegurando un buen enjuague posterior con agua) los objetos en contacto con la orina o la saliva de un bebé, como cambiadores o juguetes.
- ✓ Si sientes síntomas sugerentes de MI (fiebre, dolor de garganta, inflamación de ganglios del cuello), tápate la boca con un pañuelo o con el brazo al toser o estornudar, y evita dar besos a personas cercanas, manteniendo una distancia interpersonal prudente.
- ✓ En situaciones más concretas, como los procesos de trasplante de órganos sólidos o de progenitores hematopoyéticos, la exposición puede prevenirse mediante la selección de donantes *naïve* para el VEB en aquellos casos en que se demuestre que el receptor no ha tenido contacto previo con el virus. Sin embargo, esto no siempre es posible y suelen instaurarse medidas de monitorización de la infección y medidas de minimización del riesgo de enfermedades

¹⁴ Se cree, de hecho, que el retraso observado en la edad de adquisición de la infección primaria por el VEB en los países desarrollados o zonas urbanas se debe, al menos en parte, a las

mejores condiciones de higiene respecto a países en vías de desarrollo o zonas rurales.

linfoproliferativas postrasplante cuando se detecta viremia.

Desde el punto de vista de la **prevención secundaria** de complicaciones, una vez que ha debutado la enfermedad, además de recurrir al tratamiento farmacológico sintomático (paracetamol o AINEs) se recomienda mantener cierto reposo relativo durante 15-20 días para evitar problemas como la rotura del bazo, cuyo riesgo puede exacerbarse ante un ejercicio intenso o con deportes de contacto. En cualquier caso, la MI no afecta por igual a todas las personas, y tanto el reposo como la recuperación de la actividad física deberán adaptarse –e irse incrementando progresivamente– según las circunstancias individuales, valorando el posible alargamiento en el tiempo de la sensación de fatiga. Para algunos deportes que requieren actividad intensa y suponen aumento de la presión intraabdominal (como fútbol, rugby, buceo o baloncesto), se recomiendan periodos de descanso algo más prolongados, de hasta un mes, e incluso más si se diagnosticó radiográficamente esplenomegalia, pues se requiere confirmación de que el tamaño del bazo se ha normalizado.

Otro componente clave en la educación sanitaria es la posición privilegiada que tiene el farmacéutico para resolver dudas y **desmentir bulos** que puedan circular entre los ciudadanos, en muchas ocasiones alentados por la difusión de mensajes falaces en redes sociales al respecto de las infecciones virales que causan la MI. A fin divulgar información sanitaria veraz, se pueden transmitir, por ejemplo, los siguientes mensajes:

- La mononucleosis no es tan contagiosa como otras infecciones virales respiratorias, como, por ejemplo, el resfriado común.
- Aunque es más incidente en adolescentes y adultos jóvenes, habitualmente con más amplios y numerosos contactos sociales y mayor actividad sexual (solo entre los 15 y 19 años se concentran casi un tercio de los casos), la MI se puede presentar a cualquier edad y con independencia del género.
- Pese a su nombre, la “enfermedad del beso” no es considerada como una infección de transmisión sexual.
- La infección por el VEB no es causa directa de la esclerosis múltiple (EM). La

asociación entre el VEB y procesos linfoproliferativos, especialmente linfoma de Hodgkin o de Burkitt, está bien establecida, pero su papel como factor de riesgo para el desarrollo de EM, en probable relación con la susceptibilidad genética, es una cuestión distinta.

En relación con este último punto, hace no mucho tiempo se ha podido llegar a leer en diversos medios de comunicación llamativos titulares del estilo de “se halla la causa viral de la EM” o “el virus que causa la *enfermedad del beso* es responsable de la EM”, con base en los hallazgos de una investigación observacional publicada en 2022 (Bjornevik *et al.*, 2022), cuyas conclusiones, en realidad, distan bastante de la idea de descubrir la causa concreta de esa enfermedad neurológica. El farmacéutico, por su formación académica, debe ser capaz de discernir la veracidad de algunas informaciones publicadas, poniendo “sobre el mostrador” el rigor científico.

En este sentido, si se acude a la fuente original, se comprende que lo que hicieron los autores fue un análisis longitudinal usando datos de una cohorte de más de 10 millones de adultos jóvenes de razas diversas en servicio militar activo en EE.UU. entre 1993 y 2013 a fin de estudiar la prevalencia de la EM. Tras analizar las más de 62 millones de muestras sanguíneas obtenidas a partir de ellos, se documentaron 955 casos, y cada uno de ellos se emparejó para el análisis con dos individuos control sin la enfermedad, pero con la misma edad, sexo, raza, características profesionales y fecha de toma de las muestras. Pudieron, asimismo, investigar el estado de infección por el VEB en 801 pacientes y descubrieron que, en todos excepto uno de los casos, la EM se diagnosticó en pacientes que eran positivos para la infección por VEB. Así, calcularon una razón de riesgos para el desarrollo de EM de 32,5 en quienes habían sido infectados por dicho virus y habían seroconvertido frente a quienes eran seronegativos (IC₉₅ % 4,3-245,3; p= 0,001), lo que supone un riesgo un 32 % mayor de desarrollo de la enfermedad, que no se veía incrementado, sin embargo, tras la infección por otros virus de similar vía de transmisión, como el CMV. Detectaron que los niveles séricos de la cadena ligera de neurofilamentos (biomarcador de la degeneración axonal que acontece en la EM) solo se incrementaban tras la

seroconversión para el VEB. Además, calcularon que la mediana de edad desde el primer registro de seroconversión hasta el desarrollo de EM era de 7,5 años. Aunque ya se conocía la asociación del riesgo de desarrollar EM en pacientes que habían sido infectados por el VEB, este trabajo ha sido quizás, por el amplio tamaño muestral y periodo temporal analizado, la prueba más sólida de su asociación como factor de riesgo de desarrollo de EM.

Pero existen otros factores ambientales o individuales que definitivamente contribuyen. Así, son numerosas las investigaciones que se han realizados para tratar de identificar el o los factores implicados en el desarrollo de la EM (por ejemplo, los niveles de vitamina D, la exposición a la radiación ultravioleta de la luz solar, el hábito tabáquico, el consumo de sal o la obesidad en la adolescencia), sin que hasta ahora se haya podido establecer una relación definitivamente consistente con ninguno de ellos. Tampoco con este nuevo trabajo quedó probada la relación causal directa ni única de la infección por el VEB, lo que parece evidente si se considera que no todas las personas que han tenido mononucleosis o infección por el VEB en algún momento de su vida, en torno al 90-95 % de la población mundial, van a desarrollar EM, que “solo” tiene una prevalencia de 55 000 personas en España. También está por demostrar en estudios prospectivos si la infección previa por el VEB es necesaria e indispensable para desarrollar la patología, de modo que persisten incertidumbres ante la hipótesis de que una vacuna preventiva frente a la infección por VEB (en caso de lograrse) pudiera frenar la incidencia de la EM.

II. Favorecimiento de la detección precoz y el diagnóstico temprano

Se acepta que un diagnóstico temprano de la MI, a veces complicado por la inespecificidad o levedad de las manifestaciones, es esencial para evitar pruebas y tratamientos innecesarios y minimizar las complicaciones. Se debe sospechar especialmente de MI y proceder con la **derivación al médico** cuando, tras haber asistido a consulta de atención primaria o urgencias y estar en tratamiento antibiótico –prescrito por el médico– por sospecha de amigdalitis bacteriana, el paciente no mejora en una semana o aparece o se mantiene la

inflamación de los ganglios del cuello. Igualmente, las molestias de abdomen, por inflamación de hígado o bazo, pueden constituir criterios de derivación para un diagnóstico precoz.

Asimismo, desde la farmacia se pueden realizar una serie de consideraciones que orienten y agilicen el posterior diagnóstico médico, teniendo en cuenta los siguientes aspectos diferenciales entre la MI por VEB respecto a otras enfermedades similares:

- La infección por el CMV suele presentarse con una fiebre más prolongada, una linfadenopatía menos acusada, con posible ausencia o cuadro leve de faringitis y, casi siempre, con hepatitis.
- La infección primaria por VIH cursa también con la triada clásica de la MI, pero se acompaña de mialgias, úlceras mucocutáneas y erupción cutánea en las primeras 48-72 h desde el debut de la fiebre.
- La toxoplasmosis cursa con pequeñas adenopatías y escaso dolor de garganta, rara vez provoca alteraciones hematológicas (linfocitosis atípica), alteraciones hepáticas o esplenomegalia y suele relacionarse con exposición a gatos y carnes poco cocinadas.
- La infección por herpes simple cursa en niños con gingivostomatitis y la infección por virus herpes 6 afecta a pacientes de mayor edad.
- La hepatitis vírica tiene unos niveles de transaminasas más elevados y no suele cursar con dolor de garganta ni adenopatías.
- La rubeola se acompaña de un *rash* maculopapular generalizado, sin esplenomegalia y con escaso dolor de garganta.
- Debe tenerse siempre en cuenta la posibilidad de un linfoma, sobre todo si las adenopatías son duras y fijas y el cuadro no se resuelve.

Otro aspecto a tener en cuenta en la detección de casos posibles de MI es que algunos fármacos como ciertos anticonvulsivantes (por ejemplo, fenitoína o carbamazepina), sulfamidas o incluso determinados antibióticos (como minociclina o isoniazida) pueden dar cuadros similares que no cursan con odinofagia.

III. Optimización de la farmacoterapia

Sin disponer de ningún tratamiento antiviral específico ni vacuna para el abordaje o prevención de la MI, el fármaco deberá tener siempre presente, en el momento de la dispensación, las principales características del perfil beneficio-riesgo de los fármacos usados en el tratamiento sintomático, mayoritariamente paracetamol e ibuprofeno usados por vía oral, para asegurar su uso racional. Se erige, así, en agente centinela en la detección de posibles reacciones adversas (y la correspondiente notificación al sistema de farmacovigilancia¹⁵), contraindicaciones del tratamiento o incluso interacciones farmacológicas que puedan establecerse con los tratamientos de base de los pacientes.

A ese respecto, no se deben olvidar los siguientes aspectos:

- Paracetamol: aunque con frecuencia rara si no se superan las dosis máximas recomendadas, es un fármaco que puede provocar hepatotoxicidad, con aumento de niveles transaminasas, lo que podría sumarse a la propia afectación del hígado que en ocasiones acontece con la MI. De hecho, el uso de paracetamol se contraindica en pacientes con enfermedad hepática activa y grave. No se espera que las interacciones farmacológicas con paracetamol tengan significación clínica por un uso limitado en el tiempo y sin dosis demasiado altas.
- Ibuprofeno y otros AINE: aunque bien tolerados generalmente, la utilización de estos fármacos se asocia a cierto aumento del riesgo de irritación gastrointestinal, aparición de úlceras o incluso de hemorragias a ese nivel con potenciales complicaciones, no siendo tampoco infrecuentes la aparición de erupciones cutáneas como reacción adversa. Hay que tener especial precaución si se usan de forma concomitante con fármacos anticoagulantes, por el posible riesgo aumentado de hemorragias, con antihipertensivos de tipo IECA (como enalapril y similares), por el riesgo de falta de control de la tensión arterial, o con el ácido acetilsalicílico, que podría aumentar el

riesgo de eventos cardiovasculares, como infarto de miocardio.

Asimismo, por su etiología viral, es importante transmitir a los pacientes que los antibióticos –agentes antibacterianos– no son eficaces ni en la mejora de los síntomas ni en la evolución de la MI. Es más, dado que muchas veces se confunde el diagnóstico con el de faringitis bacteriana, con la subsiguiente administración de antibióticos, no es poco frecuente que se desarrolle una reacción adversa conocida como *ampicillin rash* (erupción cutánea por ampicilina).

Este fenómeno, descrito por primera vez por Patel en 1960, consiste en la aparición de un *rash* o erupción en el contexto de infección por VEB y la toma de antibióticos betalactámicos, como ampicilina, afectando a casi el 90 % de los pacientes en esa situación. Por lo general afecta, a veces de forma intensa y generalizada, a cara, cuello, tronco y extremidades y, en ocasiones, palmas y plantas; y suele ocurrir con más frecuencia en torno al 5º y 8º día tras la toma del antibiótico, aunque se han reportado casos de afectación más precoz. Además de con ampicilina, la reacción ha descrito con otros antibióticos diferentes, tales como amoxicilina, azitromicina, levofloxacino, cefalexina y piperacilina-tazobactam, entre otros.

Aunque aún no se conoce por completo el mecanismo subyacente por el cual se produce, existen varias hipótesis que la consideran desde una reacción alérgica a fármacos como tal hasta un *rash* dependiente de una inmunomodulación transitoria por el propio VEB o una pérdida de tolerancia al fármaco inducida por el virus (se ha probado que pacientes que vuelven a tomar el antibiótico no vuelven a desarrollar la clínica del *rash*, sugiriendo un mecanismo tóxico). El diagnóstico diferencial es amplio, incluyendo la necesidad de considerar otras causas potencialmente graves que puedan causar exantema en un contexto de virosis, y no existe, salvo por la discontinuación del antibiótico, un tratamiento específico que difiera del manejo habitual de la MI: se suelen instaurar medidas generales como el reposo y la hidratación abundante y, en su caso, de analgesia, no habiendo demostrado ningún

¹⁵ Accesible a través de la web: <https://www.notificacion.es/Pages/CCAA.aspx#no-back-button>.

beneficio el uso de aciclovir y/o corticoides sistémicos. Se ha constatado el riesgo de que la detección de este *rash* conduzca al

sobrediagnóstico –erróneo– de alergia a betalactámicos en muchos niños.

BIBLIOGRAFÍA

- **Al Beloushi M, Saleh H, Ahmed B, Konje JC.** Congenital and perinatal viral infections: consequences for the mother and fetus. *Viruses.* 2024; 16(11): 1698. DOI: 10.3390/v16111698.
- **Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, Kuhle J, Mina MJ, Leng Y *et al.*** Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science.* 2022; 375(6578): 296-301. DOI: 10.1126/science.abj8222.
- **Chatzakis C, Shahar-Nissan K, Faure-Bardon V, Picone O, Hadar E, Amir J *et al.*** The effect of valacyclovir on secondary prevention of congenital cytomegalovirus infection, following primary maternal infection acquired periconceptionally or in the first trimester of pregnancy. An individual patient data meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2024; 230(2): 109-17.e2. DOI: 10.1016/j.ajog.2023.07.022.
- **Chimeno Viñas MM, García Carbó P, Dueñas Gutiérrez C, García Castaño M, Pintos Otero S.** Mononucleosis infecciosa. Guía Clínica Fisterra. 2022. Disponible en: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/mononucleosis-infecciosa/>.
- **Cui X, Snapper CM.** Epstein Barr Virus: Development of Vaccines and Immune Cell Therapy for EBV-Associated Diseases. *Front Immunol.* 2021; 12: 734471. DOI: 10.3389/fimmu.2021.734471.
- **De Paor M, O'Brien K, Fahey T, Smith SM.** Antiviral agents for infectious mononucleosis (glandular fever). *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 12(12): CD011487. DOI: 10.1002/14651858.CD011487.pub2.
- **Dumoulin A, Eyer M.** Common causes of infectious mononucleosis. *Rev Med Suisse.* 2018; 14(622): 1799-802.
- **Elliott SL, Suhrbier A, Miles JJ, Lawrence G, Pye SJ, Le TT *et al.*** Phase I trial of a CD8+ T-cell peptide epitope-based vaccine for infectious mononucleosis. *J Virol.* 2008; 82(3): 1448-57. DOI: 10.1128/JVI.01409-07.
- **European Medicines Agency (EMA).** Livtency®. European Public Assessment Report (EPAR). 2022. EMA/792160/2022. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/livtency-epar-public-assessment-report_en.pdf.
- **Fica A.** Síndrome de mononucleosis infecciosa en pacientes adolescentes y adultos. *Rev Chil Infect.* 2003; 20(4): 235-42.
- **Gu SY, Huang TM, Ruan L, Miao YH, Lu H, Chu CM *et al.*** First EBV vaccine trial in humans using recombinant vaccinia virus expressing the major membrane antigen. *Dev Biol Stand.* 1995; 84: 171-7.
- **Henle G, Henle W, Diehl V.** Relation of Burkitt's tumor-associated herpes-yppe virus to infectious mononucleosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1968; 59(1): 94-101. DOI: 10.1073/pnas.59.1.94.
- **Leung AKC, Lam JM, Barankin B.** Infectious Mononucleosis: An Updated Review. *Curr Pediatr Rev.* 2024; 20(3): 305-322. DOI: 10.2174/1573396320666230801091558.
- **Lupo J, Truffot A, Andreani J, Habib M, Epaulard O, Morand P *et al.*** Virological Markers in Epstein-Barr Virus-Associated Diseases. *Viruses.* 2023; 15(3): 656. DOI: 10.3390/v15030656.
- **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Clinical Practice Guidelines in Oncology. (NCCN Guidelines). Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. Version 3. 2024. Fort Washington: NCCN; Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1457>.
- **Patel BM.** Skin rash with infectious mononucleosis and ampicillin. *Pediatrics.* 1967; 40(5): 910-1.
- **Rezk E, Nofal YH, Hamzeh A, Aboujaib MF, AlKhedher MA, Alhammad MF.** Steroids for symptom control in infectious mononucleosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 2015(11): CD004402. DOI: 10.1002/14651858.CD004402.pub3.
- **Santos-Alarcón S, Sanchis-Sánchez C, Benavente-Villegas F, García-Briz M, de Asís-Cuestas S.** Erupción exantemática en paciente con mononucleosis infecciosa inducida por aminopenicilina. *Semergen.* 2016; 42(7): e136-e137. Spanish. DOI: 10.1016/j.semerg.2015.11.005.
- **Suárez López A, Ponce Alonso M, Galán JC, Rodríguez Domínguez M.** Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) y Herpes. En: *Trastornos infecciosos y parasitarios.* Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2016. p. 373-405.
- **Sullivan JL.** Clinical manifestations and treatment of Epstein-Barr virus infection. *UpToDate.* 2024. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-treatment-of-epstein-barr-virus-infection?topicRef=8318&source=see_link.
- **Tinoco Racero I, Caro Gómez N, Rodríguez Leal C, López Tinoco E.** Infecciones por el virus de Epstein-Barr y citomegalovirus [Infections by Epstein-Barr virus and cytomegalovirus]. *Medicine (Madr).* 2014; 11(50): 2954-64. Spanish. DOI: 10.1016/S0304-5412(14)70722-X.
- **Wei CJ, Bu W, Nguyen LA, Batchelor JD, Kim J, Pittaluga S *et al.*** A bivalent Epstein-Barr virus vaccine induces neutralizing antibodies that block infection and confer immunity in humanized mice. *Sci Transl Med.* 2022; 14(643): eabf3685. DOI: 10.1126/scitranslmed.abf3685.
- **Zhong L, Krummenacher C, Zhang W, Hong J, Feng Q, Chen Y *et al.*** Urgency and necessity of Epstein-Barr virus prophylactic vaccines. *NPJ Vaccines.* 2022; 7(1): 159. DOI: 10.1038/s41541-022-00587-6.