



# TEMA 8-2012: CITOMEGALOVIRUS: DE LA INFECCIÓN NEONATAL A LAS INFECCIONES EN PACIENTES TRASPLANTADOS Y DE LA CITOMEGALIA A LA BIOLOGÍA MOLECULAR



*Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica. Fundado en 1845*

ISSN  
2215-2741

## Mecanismos de enfermedad y manifestaciones clínicas

Recibido: 05/05/2012  
Aceptado: 18/07/2012

Ricardo Boza Cordero<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Especialista en Medicina Interna e Infectología. Director de la Escuela de Medicina UCR. Servicio de Infectología Hospital San Juan de Dios. Correo electrónico: [ricardob49@hotmail.com](mailto:ricardob49@hotmail.com)

### RESUMEN

El citomegalovirus (CMV) es un virus del grupo herpes, de la subfamilia *betaherpesviridae*, con una amplia distribución mundial. Infecta al hombre y a diversos animales y es especie específico. En el hombre la infección aguda ocurre frecuentemente en etapas tempranas de la vida en países en vías de desarrollo y en estas zonas cerca del 100% de los adultos han estado en contacto con el virus, demostrado por las altas tasas de seroprevalencia observadas; por el contrario, en países desarrollados la seroprevalencia es menor, relacionándose esta diferencia principalmente con el contacto cercano entre las personas y sus secreciones corporales desde edades tempranas. Las infecciones agudas son generalmente asintomáticas y las formas sintomáticas y graves son más frecuentes en individuos con condiciones asociadas a alteraciones de la inmunidad celular,

como en la transmisión trasplacentaria al producto debido a la inmadurez del sistema inmune de éste o durante estados de inmunosupresión como en el cáncer, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el tratamiento con drogas inmunosupresoras o en pacientes con trasplante de células madre hematopoyéticas o de órganos sólidos. Las infecciones graves en individuos inmunocompetentes son poco frecuentes. Posterior a la infección aguda, el virus entra en una fase de latencia, con reactivaciones de la infección durante estados de inmunosupresión y en el embarazo. Avances recientes en la inmunopatogénesis, nuevos métodos diagnósticos y el desarrollo de potentes medicamentos antivirales han permitido un mejor manejo de estas infecciones. Los objetivos de esta revisión son hacer un análisis histórico de esta infección en el ser humano, la patogénesis, epidemiología, sus ma-



nifestaciones clínicas, la evolución de los métodos diagnósticos así como su tratamiento.

## PALABRAS CLAVE

CMV. Infecciones en trasplantados. Infecciones congénitas

## ABSTRACT

Human cytomegalovirus (CMV) is a herpes group virus, subfamily *betaherpesviridae* type 5, with a worldwide distribution. It appears in humans and some other animals, and it is species specific. Human acute infection frequently occurs on early life stages in developing countries and in these areas nearly 100% of the adult population has been in contact with the virus, as demonstrated by the high seroprevalence rates observed; in contrast in developed countries the seroprevalence is lower. This difference mainly relates to the close contact between persons and bodily secretions from early ages. Acute infections are usually asymptomatic; symptomatic forms are more frequent and severe in individuals with conditions associated with cellular immunity impairments, as in the transplacental transmission to the product due to immaturity of the immune system, or in cases of immunosuppression due to HIV infections, treatment with immunosuppressive drugs or in patients with hematopoietic stem cells transplant or solid organ transplant. Severe infections observed on immunocompetent patients are rare. Following the acute infection, the virus progresses to a latent phase, reactivating during pregnancy or immunosuppression conditions. Recent advances in immunopathogenesis, new diagnostic methods and better antiviral drugs have led to better management of these infections. The objectives of this review are to present a historical analysis of this infection in humans, its pathogenesis, epidemiology, clinical manifestations, the evolution of diagnostic methods and its treatment, with an emphasis on the experience acquired while managing this condition at the Infectious Diseases Department of the San Juan de Dios Hospital (HSJD).

## KEY WORDS

CMV. Transplant infections. Congenital infections.

## DISCUSIÓN

### Historia

En 1904, patólogos alemanes describieron en las vísceras de un paciente sífilítico y en las parótidas de un niño, la presencia de células grandes con inclusiones intranucleares prominentes, creyéndose que eran producidas por protozoarios, probablemente amebas.

En 1921 Goodpasture y Talbot aplicaron el término citomegalia a estas células, en las que no pudieron definir parásito alguno y más bien anotaron que eran similares a las observadas en la piel de pacientes con varicela. En 1926 Cole *et al* demostraron que una suspensión de tejido de glándulas salivares de cobayo mantenían la infectividad aún después de pasar por un filtro *Berkerfeld N*, el cual se consideraba en esa época que era capaz de retener a los agentes infecciosos conocidos, por lo que se postuló la etiología viral de la citomegalia. Por más de 50 años, la citomegalia fue diagnosticada generalmente post mortem hasta que en 1952 se demostraron estas células en el sedimento urinario de niños antes de fallecer por una infección diseminada grave<sup>(1-3)</sup>.

Es interesante la historia del aislamiento del virus por Weller *et al.* en 1956<sup>(2)</sup> porque corresponde a lo que en ciencia se conoce como serendipia (anglicismo: serendipia es un descubrimiento o un hallazgo afortunado, inesperado, casual, coincidente o accidental). En 1955 el Dr. Thomas Weller trabajaba en el aislamiento en cultivo de tejidos de *Toxoplasma gondii* y le fue enviada una biopsia de hígado de un niño con una posible toxoplasmosis congénita para su estudio, con la sorpresa de que a los 20 días de incubación observaron células grandes con núcleos refráctiles que al teñirse demostraron ser cuerpos de inclusión intranucleares, cambios que no eran los producidos por el *T.gondii* en cultivos tisulares.

Estudios posteriores de su grupo llevaron a la identificación del citomegalovirus (CMV), nombre dado por el Dr. Weller a estos virus<sup>(1,2)</sup>. El Dr. Weller recibió el premio Nobel de Medicina en 1954 por su trabajo en el aislamiento del virus de la polio en cultivos de tejidos<sup>(2)</sup>.

Rowe *et al*<sup>(4)</sup> en 1956 desarrollaron una prueba serológica y demostraron la amplia distribución



de CMV en las poblaciones. En 1962 Weller *et al*<sup>(5)</sup> publicaron los hallazgos virológicos y clínicos de los primeros 17 niños con infección congénita por CMV. Desde entonces, esta patología ha sido ampliamente estudiada dado su enorme impacto en la salud pública, por ser una de las infecciones congénitas más frecuentes con secuelas a corto y largo plazo en los niños afectados.

Entre 1964 y 1966<sup>(6)</sup> se describieron por primera vez infecciones por CMV en pacientes con trasplante renal. En 1965 investigadores escandinavos reportaron el síndrome de mononucleosis por CMV en personas inmunocompetentes<sup>(7)</sup> y en 1970 se describió CMV asociado a transfusiones sanguíneas en cirugía cardíaca, fenómeno observado desde 1966<sup>(8)</sup>. En 1981, el Papa Juan Pablo II sufrió un atentado a su vida por lo que ameritó múltiples transfusiones sanguíneas; posteriormente, la presencia de un cuadro febril prolongado puso al CMV en la palestra periodística ya que fue asociado a este virus<sup>(1)</sup>.

En 1981 se describieron los primeros pacientes con VIH/SIDA en los Estados Unidos y desde entonces las infecciones por CMV se relacionaron íntimamente a esta patología dada la inmunodeficiencia grave que se presenta en ella<sup>(9)</sup>.

En los últimos 20 años el aumento en la cantidad de trasplantes de órganos sólidos así como el de células madre hematopoyéticas con la inmunosupresión asociada, ha producido un incremento en las infecciones por CMV de tal forma que por esto y todas las otras razones anteriores, la comprensión de este virus y las patologías que produce alcanza enorme importancia médica.

### El virus (Fig.1)

CMV pertenece al grupo de los *betaherpesvirus* que comparten una serie de características tales como replicación lenta en cultivos celulares, son especie específicos y solo algunos tipos de células diferenciadas son susceptibles de ser infectadas; asimismo producen infecciones persistentes en células permisivas, con reactivaciones asociadas a alteraciones en la respuesta inmune del hospedero<sup>(9,10)</sup>.

Son virus ADN con un tamaño entre los 200-300 nm, es el herpes virus más grande y el virus patógeno humano conocido de mayor tamaño<sup>(10)</sup>. El virión maduro consiste de una nucleocápside

de 64 nm que contiene el genoma de ADN lineal de doble filamento de 235 Kb con aproximadamente 165 genes, dividido en dos segmentos separados por regiones repetidas cortas denominados UL y US (*unique long and unique short*, único largo y único corto) ya totalmente secuenciadas<sup>(10,11)</sup>.

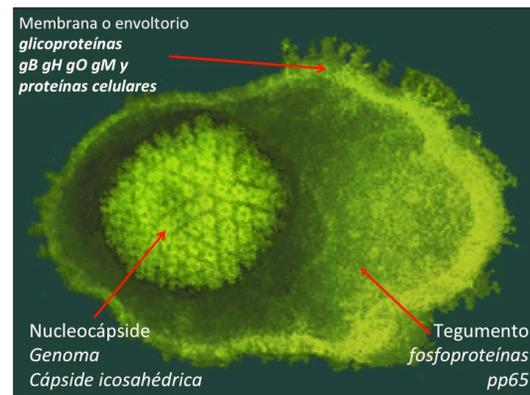


Figura 1. Estructura del Citomegalovirus

El genoma codifica aproximadamente 200 proteínas y está rodeado de una cápside icosaédrica de 162 capsómeros. La nucleocápside está inmersa en un tegumento de aproximadamente 27 fosfoproteínas estructurales y moduladoras de la respuesta inmune, codificadas por el virus<sup>(10)</sup>. Posee una membrana fosfolipídica con al menos 30-40 proteínas virales y del hospedero, así como varias glicoproteínas del virus con actividad fundamental en la adhesión y entrada a la célula<sup>(10,11)</sup>.

Estructuralmente es el herpes virus más complejo lo que se refleja en la gran cantidad de proteínas codificadas por el genoma viral<sup>(10)</sup>.

Por medio del microscopio electrónico, el virión tiene la forma de un huevo frito. La tinción negativa de células infectadas, evidencia un gran pleomorfismo, con cuerpos densos y otras formas defectuosas de virus que no poseen ADN<sup>(11)</sup>.

*In vitro* pueden ser propagados, entre otras células, en fibroblastos humanos y en estudios de autopsia de pacientes fallecidos por infección por CMV, pueden ser demostrado el virión o antígenos virales en macrófagos, neutrófilos, células dendríticas, epiteliales y endoteliales<sup>(10,12)</sup>.



No se han descrito receptores celulares específicos para CMV<sup>(10,11)</sup>.

Una vez que ingresa por endocitosis a las células permisivas, el virus libera el ADN en el citoplasma y se disparan una serie de eventos complejos en cascada. El ADN ahora circular, así como otros componentes del virus, son transportados al núcleo a través de microtúbulos citoplasmáticos<sup>(9,10)</sup> donde se llevará a cabo la transcripción y la replicación; ésta se realiza en las primeras 12 horas y demora hasta 24 horas y se ha dividido en tres ciclos, el inmediato, el temprano y el tardío basados en la aparición de diferentes proteínas específicas<sup>(11)</sup>. El periodo inmediato ocurre en las primeras 2-4 horas post infección y se caracteriza por la producción de proteínas reguladoras de la infección así como productoras de alteraciones en el ciclo celular<sup>(10)</sup>; además algunas proteínas producidas en esta fase alteran tanto la síntesis de interferón como la presentación del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) clase I en la superficie celular<sup>(12)</sup>. La fase temprana ocurre después y se producen proteínas que contribuirán a la iniciación de la replicación del ADN y la síntesis de proteínas estructurales<sup>(10)</sup>. Durante la fase tardía se sintetizan proteínas estructurales para el virión y para su liberación de la célula por exocitosis<sup>(10,11)</sup>.

CMV al igual que otros herpesvirus, logra entrar en una fase de latencia en el núcleo celular como un episoma circular<sup>(11)</sup> expresando sólo unos pocos genes, evadiendo así exitosamente los mecanismos de defensa del organismo, pero manteniendo la capacidad de reemerger y producir infecciones líticas.

La permisividad para la replicación viral es célula específica; por ejemplo, los macrófagos y las células dendríticas inmaduras son sensibles no así los monocitos. En general la permisividad celular a la infección por CMV es dependiente del estado de la diferenciación celular, así como de la represión de los promotores de la proteína muy temprana. Posterior a la infección de células permisivas, se produce una cascada ordenada de expresión de genes. Los muy tempranos son los primeros en ser transcritos y estas proteínas autorregulan a los genes promotores de entrada del virus, paso básico en la cascada citada. El estudio de los inhibidores de estos promotores de la infección viral, tendrá gran importancia desde el

punto de vista de la inhibición de la replicación viral así como de la latencia celular de estos virus<sup>(10-12)</sup>.

### Genes de importancia clínica

Algunos genes importantes clínicamente son el UL54 que codifica para una polimerasa, la cual sirve como blanco de los antivirales; el gene UL97 codifica para una proteína que fosforila el ganciclovir, paso básico para la inhibición de la polimerasa por este medicamento antiviral<sup>(9)</sup>.

Varios genes de CMV codifican para proteínas que afectan las funciones del sistema inmune, mecanismos que han evolucionado para evadir dicha respuesta. Algunas proteínas impiden la expresión normal de moléculas de CMH clase I y 2, otras son homólogas de citoquinas inmunosupresoras como la IL10, algunas sirven como receptores celulares para CMV, y otras inhiben la respuesta de las células T entre muchas otras funciones modificadas por este virus<sup>(11)</sup>.

El gen UL83 codifica para la fosfoproteína 65 (pp65), que en la prueba de antigenemia es detectada en los leucocitos por anticuerpos monoclonales<sup>(10)</sup>.

El gen US17 de la cepa de referencia AD169 se utiliza en la reacción en cadena de la polimerasa (*RCP* o *PCR*) como iniciador (*primer*). En el HSJD se emplea PCR QIAGEN<sup>®</sup> que utiliza como iniciador un segmento de 105 pb (pares de bases) del gen UL123 que codifica para la proteína MIE (*major immediate early*).

La glicoproteína B (gB) codificada por el gen UL55, es un componente multifuncional de la membrana<sup>(13,14)</sup>, y es responsable por la entrada del virión a la célula por su interacción con el sulfato de heparán, de la diseminación entre células, de la formación de sincicios y es blanco para los anticuerpos neutralizantes que inhibe la adhesión a la membrana celular y bloquea la fusión, entre otras funciones<sup>(13)</sup>. Todos los sueros de individuos seropositivos tienen anticuerpos contra gB y cerca del 70% de los anticuerpos neutralizantes en sueros de personas convalecientes son gB específicos<sup>(10,11,14)</sup>.

Con base en variaciones en la secuencia de este gen, el CMV humano se puede clasificar en



cuatro genotipos (gB1-4) aparentemente con diferentes funciones en cuanto a patogénesis, tropismo celular y severidad de la enfermedad<sup>(14)</sup>. Varios estudios han determinado la importancia clínica de esta proteína y de sus genotipos, sin embargo los resultados no han sido concluyentes. De estos datos se podría concluir que en pacientes con VIH/SIDA y en neonatos, es frecuente demostrar varios genotipos lo que significaría reinfecciones<sup>(14-17)</sup>. Por otro lado, existe una distribución geográfica de los diversos genotipos. En Costa Rica se ha demostrado el genotipo gB2 como el más frecuente<sup>(17)</sup>, en Toronto, Canadá el gB1, en Francia el gB2 y en Holanda el gB3<sup>(14-16)</sup>. La infección por un genotipo no protege necesariamente contra la infección por otro diferente<sup>(10,14)</sup>.

CMV no existe como un solo genotipo definido, sino como una variedad de cepas. Después de la infección primaria, pueden aparecer reinfecciones por genotipos diferentes y las infecciones con mezclas de genotipos pareciera ser la norma<sup>(18)</sup>; el tomar en cuenta este hecho es de gran importancia epidemiológica y para el desarrollo de vacunas<sup>(19)</sup>. Otros complejos de glicoproteínas localizados en el envoltorio viral contra los que se producen anticuerpos neutralizantes son gN, gM, gH, gO y gL<sup>(10,11)</sup>.

### Patogénesis y respuesta inmune

Generalmente las infecciones primarias ocurren en los primeros años de la vida, entrando en un periodo de latencia con posteriores reactivaciones y en algunas ocasiones, reinfecciones. CMV es el único herpesvirus que muestra una transmisión transplacentaria natural a través de replicación y transporte por la placenta<sup>(11)</sup>. La transmisión por la saliva, la orina, la leche materna y las secreciones vaginales y seminales es la ruta de infección entre seres humanos<sup>(9,11)</sup>.

La infección por CMV en los humanos es controlada por los mecanismos de defensa innatos y adquiridos, de tal forma que se podría hablar de un agente oportunista ya que en caso de inmadurez del sistema inmune (feto y neonato), inmunodeficiencia (SIDA) o inmunosupresión (trasplantados) aparece con mayor frecuencia y severidad.

La inmunidad innata juega un papel importante en la defensa contra estas infecciones, la cual

está como es lo usual, íntimamente ligada a la inmunidad adaptativa. La estimulación de receptores "Toll-like" por CMV, activa señales celulares de transducción para la secreción de citoquinas reclutadoras de células inflamatorias así como de moléculas que activan a células de la inmunidad adaptativa<sup>(13)</sup>.

La respuesta inmune al CMV en personas sanas es potente y durable. CMV es un potente inmunógeno, es decir, es capaz de inducir una fuerte respuesta inmune. Los anticuerpos neutralizantes son dirigidos principalmente contra la gB y la gH, importantes en la adhesión y penetración celular del CMV. La respuesta inmune primaria es fundamentalmente de IgM y en las reactivaciones, de IgG<sup>(13)</sup>.

No obstante, existen reinfecciones por cepas diferentes, principalmente en adultos con algún tipo de inmunodeficiencia.

La inmunidad natural no previene las reinfecciones, pero sí tiene un papel importante en limitar la infección aguda tanto en individuos inmunocompetentes como inmunocomprometidos<sup>(9,10)</sup>.

Después de infectar células epiteliales y endoteliales, se disemina a otras células y tejidos a través de las células de la estirpe mieloide (macrófagos, dendríticas, Langerhans), estructuras en donde se ha demostrado su posterior latencia<sup>(20)</sup>.

Las potentes funciones inmunomoduladoras del virus descritas anteriormente permiten su escape del sistema inmune y facilitan la latencia en las células<sup>(11,13,20)</sup>.

Una característica llamativa de las infecciones por CMV en personas inmunocompetentes es la persistencia de la excreción viral en orina por meses y aún años a pesar de la fuerte respuesta inmune, lo que se ha asociado a su función inmunomoduladora<sup>(11)</sup>.

Un paso fundamental en la patogénesis de estas infecciones es la reactivación a partir de la latencia<sup>(20)</sup>. Esta reactivación se inicia por medio del factor de necrosis tumoral (FNT), liberado en cualquier proceso inflamatorio, el cual se une a su receptor celular en las células infectadas por el virus latente, lo que activa la proteinquinasa C y



el factor nuclear- $\kappa$ B que se liga a proteínas activadoras del ciclo viral, iniciándose la síntesis de proteínas virales. Las catecolaminas, hormonas del estrés y las prostaglandinas, incrementan las concentraciones de AMP cíclico que también dispara el proceso de replicación viral. De esta manera, la inflamación, el estrés y la infección pueden reactivar infecciones latentes. El significado clínico de esta reactivación dependerá del estado inmune del individuo<sup>(11,20)</sup>.

Tanto la función NK como la producción de anticuerpos específicos son importantes para el control de la infección por CMV<sup>(13)</sup>, no obstante las funciones de la inmunidad celular son más determinantes, al observarse que las infecciones por CMV son más severas y frecuentes en individuos con alteraciones en la inmunidad mediada por células (VIH/SIDA, trasplantados) a pesar de una respuesta normal de anticuerpos<sup>(11)</sup>.

La respuesta inmune celular en CMV está mediada por CMH clase II asociada a linfocitos T CD4+ y por CMH clase I asociado a linfocitos T CD8+, en respuesta a antígenos presentes principalmente en el tegumento viral<sup>(10)</sup>.

Los mecanismos de escape del CMV de la respuesta inmune del hospedero han sido muy estudiados, por su importancia en la patogénesis y en el desarrollo de vacunas; dentro de los cuales se pueden describir:

- Falla en la expresión de antígenos virales en la superficie de células epiteliales, endoteliales y presentadoras de antígenos (periodo de latencia).
- Inhibición de la expresión de CMH clase I y II mediado por proteínas codificadas por genes US2, US3, US11 entre otros.
- Producción de análogos estructurales de CMH I y II que impiden el reconocimiento de células infectadas por el sistema inmune.
- Rupturas en la red de microtúbulos de los macrófagos que promueven la latencia viral.
- Producción de proteínas homólogas a receptores para quimioquinas, con lo que se induce el secuestro de RANTES, MCP-1, MIP entre otras proteínas, por las células infectadas, de tal forma que el secuestro de estas sustancias inhibe el

reclutamiento de leucocitos, así como las funciones efectoras de linfocitos T CD8+.

- La expresión de la proteína US28, receptor homólogo de quimioquinas, promueve la migración de músculo liso, responsable de la aceleración de la enfermedad vascular, la arterioesclerosis y la enfermedad injerto vs hospedero crónica. Asimismo, la fractalquina responsable de la fusión de células infectadas, utiliza este receptor; CMV también puede emplear esta sustancia como coreceptor y finalmente, proteínas virales bloquean la apoptosis mediada por FNT<sup>(13)</sup>.

No obstante, diversas funciones de la respuesta inmune logran sobrepasar estas barreras impuestas por el virus, por lo que normalmente hay un control de la infección bastante efectivo. Anticuerpos contra gB neutralizan la infección de nuevas células y estudios en ratones y en humanos han demostrado el papel protector de los anticuerpos anti gB en la infección transplacentaria<sup>(21)</sup>. Una respuesta inmune fuerte contra un amplio repertorio de antígenos virales mediada tanto por linfocitos T CD8+ citotóxicos como por linfocitos T CD4+ es crucial en la defensa contra la infección por este virus<sup>(13)</sup>. Estudios en algunos pacientes trasplantados, demostraron que la transferencia experimental de linfocitos T CD8+ específicos bajó la carga viral y mejoró la evolución clínica<sup>(22,23)</sup>.

Así, la agresión celular y tisular de CMV en el ser humano se produce por al menos tres mecanismos: lisis celular, alteraciones en el funcionamiento celular y mecanismos inmunopatogénicos.

### Epidemiología

Estudios seroepidemiológicos, principalmente en niños y mujeres embarazadas, muestran que la infección por CMV está ampliamente distribuida en todas las poblaciones mundiales<sup>(1,24)</sup>. La prevalencia se incrementa con la edad; en países en vías de desarrollo y en poblaciones con malas condiciones socioeconómicas se adquiere a edades tempranas<sup>(9)</sup>. En los Estados Unidos la prevalencia es más alta entre no blancos y en inmigrantes de países en vías de desarrollo<sup>(24)</sup>. En Turquía, Corea de Sur y en Japón se ha demostrado seroprevalencia entre 95-99% en mujeres,



en cambio en el sur de Estados Unidos y en Francia, en algunas poblaciones es cercana al 50%<sup>(24,25)</sup>.

Un estudio clásico sobre seroprevalencia llevado a cabo en Israel<sup>(26)</sup> en tres grupos de niños, judíos provenientes de hogares urbanos de ingresos medios y altos, pobladores rurales de *kibbutz* que viven en buenas condiciones higiénicas pero en contacto cercano desde los 6 meses de edad y beduinos seminómadas que viven en malas condiciones higiénicas, demostró que los niños de *kibbutz* presentaron las mayores tasas de seroprevalencia (93% a los 10-13 años).

Los niños beduinos y los provenientes de hogares urbanos incrementaron la seropositividad cuando ingresaban a la escuela (59% a 86% y de 44% a 67%). Esto demostró la importancia del contacto cercano más que las condiciones higiénicas en la transmisión de este virus. Estudios posteriores han encontrado que la raza, la multiparidad, el contacto con niños pequeños así como las condiciones socioeconómicas también son determinantes de seroconversión para CMV<sup>(27,28)</sup>. Por otro lado, la mejoría en las condiciones higiénicas disminuye la tasa de infección por CMV<sup>(29)</sup>.

En Costa Rica, un estudio en una población pediátrica y otro en una población de adultos han demostrado una seroprevalencia entre 95 y 100%<sup>(30,31)</sup>.

La transmisión natural del CMV se lleva cabo por el contacto con saliva, orina, secreciones vaginales, semen o leche materna proveniente de personas infectadas<sup>(29)</sup>.

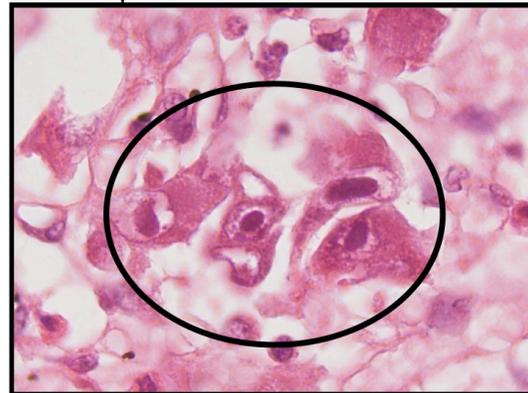
Los principales diseminadores de la infección son los niños recién nacidos así como los que se encuentran en guarderías o escuelas antes de los tres años de edad, quienes infectan a otros niños y a los adultos que entran en contacto con ellos (personal de salud, maestros, cuidadores, padres de familia). La transmisión sexual es posible, así como a través de la leche materna<sup>(11)</sup>. La transmisión vertical de la madre al producto también es frecuente<sup>(29)</sup>. Las transfusiones de sangre y sus derivados y el trasplante de órganos provenientes de donadores seropositivos, son mecanismos importantes en la transmisión horizontal del CMV.

## Diagnóstico de laboratorio (Cuadro 1)

### Detección de citomegalia:

Los primeros estudios sobre la infección por CMV se basaron en la detección de las células infectadas características, en orina y en diversos tejidos<sup>(1,2)</sup>. Se ha demostrado que únicamente entre 30-40% de las muestras provenientes de pacientes con infecciones activas por CMV analizadas en el laboratorio presentan estos cambios (células grandes, núcleos hipercromáticos, membrana nuclear gruesa, inclusiones granulares intranucleares)<sup>(10)</sup> (Fig 2) por lo que en la actualidad no se debe utilizar como único método diagnóstico.

**Figura 2. CMV biopsia de úlcera gástrica. Células grandes con núcleo hipercromático y con inclusiones (citomegalia). Paciente 36 años con trasplante renal día 45. Cuadro clínico caracterizado por fiebre, sangrado digestivo alto, úlceras en estómago y duodeno. Carga viral para CMV 70 mil copias/ml. Se trató con valganciclovir con resolución de su problema.**



Fotografía gentilmente cedida por el Dr. E. Jiménez Jefe Servicio Patología HSJD

### Aislamiento del virus:

La inoculación de células de pulmón de embriones humanos o de fibroblastos de prepucio humano, con material clínico y la observación del efecto citopático característico entre 1 a 2 semanas después, es el método tradicional para la identificación y obtención de virus en el laboratorio.

Los primeros trabajos de Weller *et al*<sup>(2)</sup> utilizaron este método para el diagnóstico de las infecciones por este agente. Además de las dificultades



anteriormente citadas, se encontró que la viruria podía persistir por meses y aún años después de la infección primaria, por lo que se han buscado nuevos abordajes. El aislamiento rápido en cultivos celulares por medio de la centrifugación a baja velocidad y el empleo de anticuerpos monoclonales contra antígenos tempranos, se ha utilizado con mucha frecuencia en los últimos años<sup>(9)</sup>. Asimismo, la detección de ADN viral por medio de la RCP (reacción en cadena de la poli-

merasa) se constituye en la actualidad en un método sensible y específico para el diagnóstico de esta entidad.

CMV detectado en recién nacidos a partir de la tercera semana, ya sea por cultivo celular o por detección de ADN por RCP, no se considera como infección congénita, sino que podría tratarse de una infección adquirida del ambiente o de la leche materna.

**Cuadro 1: Diagnóstico de laboratorio en infecciones por CMV**

Condición clínica	Protocolo a utilizar	Interpretación
<b>Recién nacido</b>	Aislamiento viral en orina y saliva	Primera semana Estudios epidemiológicos
<b>Recién nacido</b>	Carga Viral en plasma	CMV congénito
<b>Infecciones en personas inmunocompetentes (S. mononucleosis, hepatitis, etc.)</b>	IgG sérica IgM sérica Avidez de IgG si IgM+	Si IgM+ y baja avidéz IgG (<60%) = infección aguda
<b>Embarazadas</b>	IgG sérica IgM sérica Avidez de IgG si IgM+	Si IgM+ y baja avidéz IgG (<60%) = infección aguda Riesgo de transmisión al producto
<b>Trasplantado donador</b>	IgG sérica	Seroprevalencia Clasificación de riesgo de transmisión al receptor
<b>Trasplantado receptor</b>	IgG sérica IgM sérica Avidez de IgG si IgM+	Si infección aguda, carga viral
<b>Trasplantado post trasplante</b>	Carga viral cada 2 semanas	Si >28 copias/ml riesgo alto de enfermedad por CMV, dar tratamiento antiviral
<b>VIH/SIDA</b>	IgG sérica IgM sérica Avidez de IgG si IgM+	Si IgM+ y baja avidéz IgG (<60%) = infección aguda Evaluación clínica y carga viral
<b>VIH/SIDA CD4+ &lt;100 células</b>	IgG sérica	Si + evaluación clínica y carga viral

*Serología:*

Las pruebas serológicas para la detección de anticuerpos específicos son de gran utilidad para determinar si una persona ha estado en contacto

con el virus o si tiene una infección aguda. En el primer caso la presencia de anticuerpos IgG tiene gran importancia desde el punto de vista epidemiológico con el fin de conocer el estado serológico de una población, asimismo es de gran be-



neficio para el tamizaje pretrasplante en donadores y en los receptores<sup>(32)</sup>.

El aumento de al menos cuatro veces en los títulos de la IgG sérica revelaría la presencia de una infección aguda o de una reactivación en personas inmunocompetentes. El incremento o la presencia de IgM sérica sería indicativo de una infección aguda, no obstante los resultados falsos positivos son frecuentes, además, ésta puede persistir detectable hasta por un año después de una infección aguda<sup>(32,33)</sup>.

En los últimos años, la determinación de la avidez de la IgG sérica ha mejorado el diagnóstico de las infecciones agudas, ya que ésta aumenta con el tiempo después de una infección aguda, de tal forma que baja avidez de IgG e IgM positiva indicaría, con alto valor predictivo, una infección aguda. Esto es de mucha utilidad en las infecciones durante el embarazo y en pacientes inmunocompetentes<sup>(25,32,33)</sup>.

Recientemente se ha desarrollado la detección de anticuerpos específicos contra diversas proteínas virales (gB, gH, p52, pp150) cuyo análisis ha permitido el diagnóstico temporal de las infecciones (agudas vs. crónicas), no obstante son técnicas aún no disponibles para su uso rutinario<sup>(10)</sup>.

#### *Antigenemia:*

Por medio de esta técnica, se detectan antígenos virales (pp65) expresados en los leucocitos infectados, empleando anticuerpos monoclonales, por medio de la técnica de inmunofluorescencia<sup>(10)</sup>.

Los resultados se expresan como células positivas por cada 200 mil células. El número de células positivas se correlaciona tanto con una infección aguda activa como con el riesgo de desarrollo de enfermedad. Este examen es sencillo de realizar y no es caro. Sus desventajas radican en que las muestras deben procesarse rápidamente, es muy subjetiva y en pacientes con leucopenia su interpretación se dificulta<sup>(34,35)</sup>.

#### *Detección de ADN de CMV por RCP (reacción en cadena de la polimerasa)<sup>(36)</sup>.*

La RCP (PCR o *polymerase chain reaction* en la literatura de habla inglesa) es una técnica de

enorme valor en el diagnóstico de las infecciones por CMV en diversas condiciones clínicas. La cuantificación de la cantidad de virus en plasma o en sangre total (carga viral) por medio de RCP en tiempo real es uno de los avances más importantes de los últimos años en el manejo de estas infecciones. Se ha demostrado su utilidad en la definición del riesgo para desarrollar enfermedad por CMV en pacientes trasplantados y en pacientes portadores de VIH/SIDA, así como para el seguimiento del tratamiento antiviral y para el diagnóstico de la fase aguda de estas infecciones. Se ha establecido que la tendencia de la carga viral en el tiempo es de mucha utilidad para definir las intervenciones terapéuticas en estos pacientes<sup>(34,36)</sup>.

En el Hospital San Juan de Dios, con la técnica que se utiliza se ha establecido que <28 copias de ADN/ml es indetectable. El objetivo final del tratamiento antiviral es la obtención de al menos dos cargas virales indetectables en el transcurso de 15 días.

#### *Inmunohistoquímica e hibridación de ADN en tejidos<sup>(37)</sup>.*

Dado que los cambios morfológicos característicos de la infección activa por CMV en diversos tejidos no son frecuentes, como se dijo anteriormente, se ha investigado otras técnicas con mayor valor predictivo positivo.

El uso de la inmunohistoquímica con anticuerpos monoclonales contra antígenos tempranos y tardíos de CMV, así como la hibridación de ADN *in situ*, han contribuido a mejorar el rendimiento diagnóstico de la histopatología.

Rasing *et al*<sup>(38)</sup> encontraron positividad entre 79-83% de las muestras procesadas con inmunohistoquímica, contra solo 37% de positividad con los hallazgos clásicos con hematoxilina-eosina, de tal manera que esta técnica sería de mucha utilidad en el diagnóstico histopatológico de las infecciones por CMV. Estudios posteriores han confirmado el alto valor predictivo positivo de estas técnicas para el diagnóstico de enfermedad por CMV invasiva<sup>(39)</sup>.

En conclusión, el diagnóstico de las infecciones por CMV se basa en la detección del virus directamente en tejidos o por su demostración en plasma o sangre por medio de la reacción en



cadena de la polimerasa (carga viral) ante un cuadro clínico sugestivo.

La serología (IgM, IgG y avidez de IgG) es de utilidad para el diagnóstico presuntivo de la infección por CMV en situaciones clínicas específicas. Por ejemplo, la infección aguda por CMV en una embarazada estaría basada en la positividad de la IgM y una prueba de avidez para IgG < de 60% y no sólo por la positividad

de la IgM, la cual puede permanecer positiva hasta por un año después del contagio. En el caso de reactivaciones, igualmente la prueba de avidez será de gran utilidad, bajo los criterios anteriores.

**Manifestaciones clínicas**

*Hospederos inmunocompetentes (cuadro 2)*

**Cuadro 2. CMV en pacientes inmunocompetentes**

Cuadro clínico y exámenes de laboratorio	Boza R <sup>(31)</sup> 1991 N=45 (%)	Wreghitt <i>et al</i> <sup>(42)</sup> 2003 N=124 (%)	Mockarski <i>et al</i> <sup>(10)</sup> 2007 N=45 (%)
<b>Fiebre</b>	82	36	<b>95</b>
<b>Linfadenopatías</b>	42	24	<b>6-56</b>
<b>Hepatomegalia</b>	40	-	<b>0-53</b>
<b>Esplenomegalia</b>	28	3	<b>33-53</b>
<b>Mialgias, artralgias</b>	38	36	-
<b>Ictericia</b>	29	24	-
<b>Alteraciones pruebas función hepática</b>	63	69	<b>78-100</b>
<b>Edad</b>	15-63 años media 25 años	20-59 años (90%)	-
<b>Duración de síntomas</b>	<b>15-360 días</b> media 50 días	<b>8-150 días</b> media 60 días	-

Desde 1970<sup>(8)</sup> se estableció la importancia del CMV como causa del síndrome de mononucleosis-anticuerpos heterófilos negativo en personas inmunocompetentes. En varias series<sup>(10,31,42)</sup> se han descrito las principales manifestaciones clínicas de esta entidad. Fiebre alta, prolongada, adenomegalias principalmente cervicales, faringitis, esplenomegalia y hepatitis, así como leucocitosis con linfocitosis y linfocitos atípicos son los hallazgos clínicos más frecuentes. La edad de presentación es fundamentalmente en jóvenes, no obstante puede ser observado en algunos pacientes mayores de 50 años. Es más frecuente en hombres que en mujeres y llama la atención la duración del cuadro clínico, que en algunas ocasiones puede ser mayor a 20 semanas. La hepatitis con predominio de colestasis es un hallazgo común.

En los años 60 también se describió el síndrome post perfusión en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, el cual consiste de fiebre alta, malestar general, hepatitis y linfocitosis entre 8 a 15 días posteriores al procedimiento. Se ha demostrado su relación con infección activa por CMV, contenido en los leucocitos de la sangre transfundida, por lo que desde hace muchos años se ha utilizado la filtración de la sangre con el fin de remover los leucocitos (leucorreducción) de los glóbulos rojos y las plaquetas, con el fin de prevenir, entre otras cosas, la transmisión de CMV.

En muchos países, los sistemas de salud exigen este procedimiento principalmente en casos de transfusiones sanguíneas en trasplantes de órganos y células madre hematopoyéticas, con el fin de disminuir la morbi-mortalidad relacionada a ese recurso terapéutico<sup>(8)</sup>.



En los últimos años se han referido cuadros clínicos diversos asociados a este virus en personas previamente sanas, tales como enfermedad diseminada<sup>(43)</sup>, miocarditis<sup>(44)</sup>, parálisis facial periférica aguda<sup>(45)</sup>, ruptura espontánea del bazo<sup>(46)</sup>, pancitopenia severa<sup>(47)</sup>, uveítis anterior<sup>(48)</sup>, trombosis venosa profunda<sup>(49)</sup>, entre otros. Asimismo, se ha relacionado con CUCI, como infección oportunista y como posible causa etiológica, lo que ha aumentado el espectro clínico de esta patología<sup>(50)</sup>.

De importancia clínica es la asociación que se ha demostrado recientemente entre la infección activa por CMV en los pacientes ingresados en UCI, con un aumento en la estancia hospitalaria y un incremento de su mortalidad<sup>(51-53)</sup>.

A pesar de que clásicamente las infecciones por CMV en hospederos inmunocompetentes se consideran como leves y usualmente asintomáticas, se ha descrito infecciones severas en estos pacientes, con alta mortalidad. Eddleston *et al*<sup>(54)</sup> en una revisión de la literatura de habla inglesa, lograron identificar 34 pacientes previamente sanos con infección severa por CMV, con edades entre 10-63 años, la mayoría con compromiso multiorgánico (SNC, hígado, pulmones, médula ósea, corazón, colon) y con una mortalidad cercana al 50%. Kanno *et al*<sup>(43)</sup> describieron 7 pacientes con enfermedad diseminada por CMV, diagnosticada por evidencia histopatológica, todos eran portadores de enfermedades crónicas graves como leucemia, DM, cáncer, cardiopatías, con edades entre 44 y 80 años, dos de los pacientes fallecieron a pesar del tratamiento antiviral. Debe anotarse que en el estudio de Eddleston, solo en 10 pacientes el diagnóstico se realizó por medio de los cambios histopatológicos.

#### *CMV y embarazo*

CMV es el único entre los *herpesvirus* en que la transmisión vertical de la madre al feto o al recién nacido no solo sucede, sino que es frecuente y tiene un papel importante en la diseminación a la población. CMV puede transmitirse de forma transplacentaria, intraparto y por la leche materna. La transmisión transplacentaria puede ocurrir durante una infección primaria, pero también sucede en madres seropositivas, con lo que se evidencia la importancia de las infecciones recurrentes o reactivaciones en la transmisión perinatal. Algunos datos señalan que la incidencia de la

infección perinatal es independiente de la tasa de seropositividad materna, es decir, en zonas con alta prevalencia de la infección materna es similar a la de regiones con tasas bajas o medias<sup>(21,25,29)</sup>.

Mussi-Pinhata *et al*<sup>(55)</sup> en un estudio en una población con alta seroprevalencia de CMV en embarazadas (95.7%), encontraron infección congénita en 1% de 8047 niños y la forma sintomática, principalmente sordera neurosensorial, en porcentaje similar (10-15%) a la descrita en regiones con seroprevalencia materna menor, por lo que concluyeron que la infección sintomática por CMV es similar en ambas poblaciones. Yamamoto AY *et al*<sup>(21)</sup> demostraron en esa misma población, reinfecciones con cepas de CMV diferentes en las embarazadas estudiadas.

Anteriormente, Ross *et al*<sup>(56)</sup> habían encontrado que la seropositividad para CMV en embarazadas no protege para la infección congénita por CMV complicada con sordera.

La transmisión intraparto se debe al contacto con el virus en el canal del parto. De 10 a 28% de las madres en el periodo cercano al parto excretan virus por la vagina o el cuello del útero, en cuyo caso la probabilidad de transmisión al producto es de 50% (en VIH/SIDA la probabilidad de transmisión es de 25-33%), el que puede empezar a excretar el virus a partir de la sexta semana<sup>(57)</sup>.

La principal vía de transmisión al recién nacido es por la leche materna<sup>(29)</sup>. En niños amamantados por menos de 1 mes no se encuentra infección, pero la misma aumenta progresivamente a como se extiende el periodo de amamantamiento. La infección por leche materna no produce los efectos mórbidos de la transmisión congénita, sin embargo sí tiene efectos epidemiológicos, ya que 50% de los niños amamantados por madres seropositivas adquieren la infección al año de edad y mantienen la excreción del virus por meses y años, infectando a otros niños y adultos. La tasa de excreción del virus en guarderías para niños entre 1 y 3 años de edad es cercana al 70%<sup>(57,58)</sup>.

La infección congénita por CMV se relaciona con el tiempo de gestación<sup>(57)</sup>. El riesgo de transmisión de la infección es mayor si ocurre en el tercer trimestre del embarazo, pero la severidad de la misma es menor, al contrario, la seve-



ridad es mayor si sucede en el primer trimestre pero la posibilidad de transmisión es menor. Durante una primoinfección la severidad es mayor, no obstante pueden verse infecciones sintomáticas severas en infecciones durante el tercer trimestre y en madres seropositivas<sup>(25)</sup>.

Es la infección congénita más frecuente y en Estados Unidos y Europa la prevalencia es de 1.8-2.5% de todos los nacidos. Aproximadamente 10% es sintomática.

Las principales manifestaciones clínicas son petequias, trombocitopenia, ictericia, hepatoesplenomegalia, calcificaciones intracerebrales, microcefalia, letargia, hipotonía y convulsiones<sup>(29)</sup>. Las manifestaciones del SNC se presentan hasta en 66% de los casos<sup>(25)</sup>. La mortalidad de la infección congénita por CMV es cercana al 10%<sup>(29)</sup>.

La sordera neurosensorial es un hallazgo frecuente (30-65% de los pacientes sintomáticos) siendo la principal causa infecciosa de este trastorno<sup>(29)</sup>. Algunas veces no es diagnosticada al nacer pero podrá aparecer posteriormente. Puede presentarse como única manifestación de la infección congénita, por lo que su sospecha diagnóstica reviste gran importancia<sup>(56)</sup>.

Mención aparte merece la infección por CMV en embarazadas infectadas con VIH. En recién nacidos de madres infectadas con VIH, se ha encontrado una prevalencia de infección congénita por CMV de 2.7% a 6.5%. Estas coinfecciones se asocian a mayores lesiones del SNC y mayor mortalidad. Con la introducción del tratamiento antirretroviral, estas tasas han disminuido considerablemente, acercándose a las encontradas en madres seronegativas (1%)<sup>(59)</sup>.

Se ha desarrollado nuevos métodos par el diagnóstico de CMV en la embarazada y en estos momentos, la serología con la prueba de avidéz de IgG se constituye en el estándar de oro (cuadro 1)<sup>(32,60)</sup>.

El tratamiento del producto infectado con valganciclovir o con ganciclovir ha tenido buenos resultados, no obstante es escasa la experiencia al respecto<sup>(25)</sup>.

Así, la infección congénita por CMV es un problema de salud pública, por lo que deberán implementarse diversas medidas para enfrentarlo. Aún no se ha desarrollado vacunas efectivas, por lo que la detección temprana en el embarazo y la utilización de medidas higiénicas básicas en embarazadas, tales como el lavado frecuente de manos después de estar en contacto con niños menores de 3-4 años, posterior al cambio de pañales y al lavado de ropa de los niños, entre otras acciones, son importantes<sup>(29)</sup>.

#### *CMV en pacientes portadores de VIH/SIDA:*

Erice *et al* en 2003<sup>(61)</sup> realizaron un estudio prospectivo de la infección por CMV en 403 pacientes portadores de VIH/SIDA, logrando definir diversas condiciones confirmadas o probablemente asociadas a CMV. La más frecuente y conocida es la retinitis, pero se ha demostrado esofagitis, gastroenteritis, colitis, proctitis, neumonitis, encefalitis, hepatitis, colangitis, radiculomielopatía y úlceras cutáneas principalmente.

Los principales factores de riesgo asociados con la enfermedad invasiva por CMV en este estudio fueron conteo de linfocitos T CD4+ <50 células/ $\mu$ l, carga viral para VIH >10 mil copias/ml y carga viral para CMV muy altas. La mortalidad se asoció a conteos de CD4+ <100 células/ $\mu$ l, cargas virales para VIH >10.000 copias/ml y cargas virales para CMV >200 copias/ml.

#### *CMV en pacientes trasplantados.*

La interacción entre agentes patógenos y el hospedero es compleja, donde se involucran los mecanismos de defensa del hospedero, la elaboración de toxinas, mediadores de lesión inmunológica así como procesos de la inflamación aguda y crónica, lo que da como resultado los cuadros clínicos más o menos específicos para diversas entidades infecciosas.

En el paciente receptor de trasplantes, los efectos de la terapia inmunosupresora modifican los aspectos anteriores, con cambios en los cuadros clínicos, con atenuación de los síntomas y signos y con modificación de la mortalidad. Se establece una paradoja: la alta carga microbiana o del agente patógeno, que es relacionada generalmente con gravedad de síntomas y signos en pacientes inmunocompetentes, no es igualmente observada en pacientes trasplantados, en quienes un



mínimo de síntomas a pesar de una alta carga microbiana, es seguido por un deterioro clínico rápido y la muerte si la infección no es diagnosticada y tratada rápidamente.

De esto se concluye que el diagnóstico rápido, el instituir un tratamiento agresivo así como la prevención y la profilaxis son de gran importancia en este escenario clínico<sup>(23)</sup>.

Las infecciones por CMV deben considerarse siempre en todo paciente trasplantado, ya que se asocian a inmunosupresión profunda, por lo que ante ellas, debe siempre revisarse los esquemas de drogas inmunosupresoras utilizadas<sup>(62,63)</sup>.

Debe recordarse que las infecciones por CMV en personas trasplantadas aumentan considerablemente los costos, ya que se requieren más días de hospitalización así como el empleo de métodos diagnósticos y medicamentos de alto costo<sup>(64)</sup>.

#### *Infecciones por CMV en pacientes con TCMH (Trasplante de células madre hematopoyéticas)*

CMV ha sido una de las complicaciones infecciosas más temidas en esta población. En las primeras series en los años 70 y 80, la mortalidad era hasta de 25%, siendo la neumonitis la principal causa de muerte<sup>(62)</sup>. En los últimos años, gracias a la mejora en la comprensión de aspectos inmunopatogénicos, en el diagnóstico, en el tratamiento y en la prevención de esta infección, la morbimortalidad ha disminuido<sup>(65)</sup>.

Se han establecido algunos factores de riesgo. De los más importantes son el estado serológico del donante (D) y el receptor (R). Así, D-R- para CMV son los de menor riesgo para desarrollar infección por CMV. Aproximadamente 30% de D+R- desarrollarán infección primaria. En Estados Unidos 80% de los pacientes D+R+ desarrollarán reactivación de la infección y en 20-35% enfermedad sistémica (efecto directo) sin empleo de antivirales<sup>(62,65,66)</sup>. Otros factores de riesgo son el uso de altas dosis de esteroides, el empleo de micofenolato y de globulina anti-timocito, la presencia de enfermedad injerto vs. hospedero aguda o crónica y el empleo de donadores no relacionados<sup>(65)</sup>.

CMV puede causar fiebre post trasplante, así como pancitopenia, leucopenia o trombocitope-

nia (síndrome viral). La mejora en el diagnóstico ha disminuido la frecuencia de los efectos directos (neumonitis, gastroenteritis y hepatitis), no obstante la mortalidad continúa siendo alta.

Los efectos indirectos comprenden inmunosupresión con el aumento de la frecuencia de infecciones bacterianas y fúngicas y se estima que empeora la enfermedad injerto vs hospedero<sup>(62)</sup>.

Estas complicaciones se presentan usualmente durante los primeros 60 días post trasplante, sin embargo, en los últimos años se ha descrito en fases tardías, generalmente después de los 100 días post trasplante<sup>(67)</sup>, relacionándose con el uso de profilaxis antiviral con ganciclovir, así como a serología D+R+, lo que teóricamente impediría el desarrollo de inmunidad celular al CMV. En la mayoría de las series reportadas, la incidencia de enfermedad por CMV antes de los 100 días es de 4-6% y después de los 100 días entre 15-20% en receptores seropositivos que no recibieron profilaxis. En estos pacientes se sugiere un seguimiento estricto, aún después de los 100 días, con determinaciones de carga viral cada 15 días<sup>(65,66)</sup>.

Así, en los diferentes centros en que se realizan TCMH, existe consenso en que el manejo exitoso de esta entidad requiere de tamizaje pretrasplante del donador y receptor, seguimiento clínico y virológico del donador post trasplante y uso adecuado de medicamentos antivirales<sup>(62)</sup>.

#### *Infección por CMV en pacientes con TOS (trasplante de órganos sólidos)*

Las infecciones pueden ser primarias originadas en el órgano trasplantado o por reactivaciones de infecciones previas en el receptor. Las primarias son generalmente más frecuentes y más severas<sup>(41,63,68)</sup>.

Al igual que en los pacientes con TCMH, CMV es una causa importante de morbimortalidad en estos pacientes. El síndrome febril por CMV es observado con frecuencia y la afectación de órganos se presenta tanto en los trasplantados como en otros a distancia; sin embargo se le ha dado gran importancia a los efectos indirectos de esta infección, que se han asociado tanto a la aparición como al empeoramiento de la enfermedad injerto vs hospedero, a la aceleración de la aterosclerosis de las arterias del órgano trasplantado, a un aumento del riesgo de infecciones



bacterianas y micóticas y a la disfunción del órgano injertado<sup>(41,68)</sup>.

La frecuencia de enfermedad por CMV varía según el órgano trasplantado, desde 8% en trasplantados de riñón hasta 39% en trasplantados de corazón-pulmón y el órgano principalmente afectado es el trasplantado<sup>(63)</sup>.

La infección por CMV generalmente aparece en los primeros 50 días post trasplante, pero al igual que el TCMH, se ha observado en los últimos años, desarrollo de la misma después de los 100 días post trasplante.

Se han identificado los principales factores de riesgo para esta complicación infecciosa, entre los que están, enfermedad injerto vs hospedero, uso de agentes biológicos (por ejemplo globulina antitímocito o antilinfocito), coinfecciones virales, sepsis y cirugía (que estimulan al factor de necrosis tumoral que pueden reactivar CMV latente) y finalmente, el estado serológico de donante y receptor (D+R-)<sup>(41,68)</sup>.

Debe recalarse la importancia de la carga viral para CMV en el diagnóstico y el seguimiento de estos pacientes<sup>(41,69)</sup>. Como se dijo anteriormente, carga viral positiva sin síntomas se define como infección; altas cargas virales se relacionan con enfermedad, aunque ésta se define estrictamente con base en los hallazgos histopatológicos de órganos afectados. No obstante, se considera que la positividad de la carga viral no siempre refleja lo que sucede en los órganos. En algunas ocasiones, es más importante la evolución de las cargas virales en el tiempo, ya que principalmente en los primeros días post trasplante, puede ser negativa o con valores bajos. Cargas virales bajas persistentes se han relacionado con efectos indirectos como lesión vascular del injerto, diabetes mellitus, infecciones bacterianas y micóticas y enfermedad injerto vs hospedero, de tal manera que en estos casos también está indicado el tratamiento antiviral<sup>(41,69,70)</sup>.

### Tratamiento farmacológico

Tres agentes antivirales están disponibles para el tratamiento sistémico de las infecciones por CMV, estos son ganciclovir, valganciclovir, cidofovir y foscarnet. Estos dos últimos por su perfil de toxicidad son usados únicamente si el ganciclovir no ha sido efectivo. Cidofovir es un

análogo nucleótido de la citidina, debe ser activado por fosforilación para ejercer su acción y el foscarnet es un análogo del pirofosfato, que bloquea e inhibe la unión a la polimerasa viral<sup>(70)</sup>.

### Ganciclovir y valganciclovir

El uso de estos medicamentos ha disminuido la morbimortalidad por CMV en las diversas entidades clínicas hasta en 75%<sup>(71)</sup>.

Ganciclovir es un nucleósido análogo acíclico de la guanina. El valganciclovir es el éster l-valil o prodroga del ganciclovir, que se absorbe mejor por vía oral, alcanzando niveles séricos similares por vía oral al ganciclovir EV. *In vitro* tiene actividad contra todos los herpesvirus, pero *in vivo* es especialmente activo contra CMV. Inhibe la síntesis del ADN viral cesando su elongación; es fosforilado dentro de la célula por una timidina kinasa viral y por una fosfotransferasa codificada por el gen UL97 del CMV. La mielosupresión es el principal efecto secundario. La neutropenia aparece entre el 15-40% de los pacientes y la trombocitopenia en 5-20% de los casos. La neutropenia aparece generalmente durante la segunda semana de tratamiento y es reversible una semana después de discontinuarlo. El uso del factor estimulante de colonias de granulocitos revierte la neutropenia<sup>(70,71)</sup>. Cefalea, trastornos gastrointestinales, cambios en el comportamiento, convulsiones y coma son algunos efectos tóxicos poco frecuentes pero que se deben tener en cuenta con el uso de estas drogas. El ganciclovir está indicado para el tratamiento de la retinitis por CMV así como para la prevención y el tratamiento de la enfermedad por CMV en pacientes trasplantados<sup>(41,70-72)</sup>. En la retinitis, la dosis es de 5 mg/kg EV cada 12 horas por 21 días, con evaluaciones oftalmoscópicas periódicas. Si hay mejoría, continuar el mantenimiento con valganciclovir 450 mg BID hasta que el conteo de linfocitos T CD4+ sea >200 células/ $\mu$ l y con al menos dos cargas virales para CMV negativas<sup>(61)</sup>. Se ha utilizado la aplicación intravítrea así como el ganciclovir intraocular de liberación prolongada con buenos resultados<sup>(73)</sup>.

En los pacientes trasplantados, la dosis inicial de inducción por 21 días de ganciclovir es similar, continuándose con valganciclovir oral hasta que dos cargas virales consecutivas para CMV sean negativas. Si el paciente tolera bien la VO, se



puede iniciar el tratamiento con valganciclovir y no con ganciclovir<sup>(41,71,72)</sup>.

### Vacunas

Varias son las preguntas que se establecen cuando se piensa en la vacuna para CMV<sup>(19)</sup>. Cuál debe ser la población blanco? Cuál es el verdadero impacto sobre la salud pública de esta infección? Podría disminuirse su frecuencia con buenas prácticas de higiene? Existirán diferencias epidemiológicas importantes entre países desarrollados y subdesarrollados en cuanto a la infección congénita? Con estas interrogantes, hasta el momento se ha desarrollado varios tipos de vacunas contra CMV: vivas, atenuadas y subunidades de proteínas específicas, con resultados poco optimistas<sup>(19)</sup>.

Recientemente, Pass *et al*<sup>(74)</sup> en un estudio fase 2 utilizando la glicoproteína B del envoltorio del CMV en mujeres seronegativas y con seguimiento por 42 meses, encontraron una eficacia del 50% en prevenir la infección congénita. No obstante, se necesitan más estudios para poder definir la utilidad real de estas vacunas.

Hasta el momento, no existen estudios donde se evalúen intervenciones con el fin de disminuir la transmisión de CMV al producto durante el embarazo<sup>(75)</sup>.

### CONCLUSIONES

CMV es un virus del grupo herpes con amplia distribución en todas las poblaciones, con infecciones frecuentes en los primeros años de vida, con latencia por toda la vida y con reactivaciones o reinfecciones ante alteraciones de la respuesta inmune en fetos y recién nacidos (respuesta inmune inmadura), trasplantados (inmunosupresión farmacológica) y VIH/SIDA (destrucción de linfocitos T CD4+).

Las infecciones en pacientes inmunocompetentes son frecuentemente leves, sin embargo se ha descrito cuadros clínicos graves y en los últimos años, se ha demostrado que estas infecciones en enfermos en unidades de cuidado intensivo, empeoran su morbimortalidad.

Las infecciones por CMV en pacientes sometidos a trasplantes de células madre hematopoyéticas o

de órganos sólidos, revisten enorme importancia ya que es la infección viral más frecuente e incide directamente en el éxito de estos procedimientos, dados los efectos directos e indirectos que tiene sobre el órgano trasplantado.

En la actualidad, existen métodos diagnósticos con alto valor predictivo para estas infecciones, como son la serología, la prueba de avididad de la IgG, la carga viral por medio de RCP y la inmunohistoquímica.

Para su profilaxis y tratamiento, en nuestro medio existe un adecuado arsenal farmacoterapéutico.

En Costa Rica, falta investigación clínica para conocer el verdadero impacto de CMV sobre las diferentes poblaciones y a nivel mundial, la comprensión de la inmunopatogénesis y el desarrollo de vacunas son un enorme reto.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Weller TH. *Cytomegalovirus: a Historical Perspective*. HERPES 2000; 7: 66-69.
2. Weller TH. *Cytomegalovirus In: Growing Pathogens in Tissue Cultures*. Science History Publications Boston MA 2004:125-137.
3. Ho M. *The history of cytomegalovirus and its diseases*. Med Microbiol Immunol 2008; 197: 65-73.
4. Rowe WP Hartley JW Waterman S. *Cytopathogenic agent resembling human salivary gland virus recovered from tissue cultures of human adenoids*. Pro Soc Exp Biol Med 1956; 92: 418-424.
5. Weller TH Hanshaw JB. *Virologic and clinical observations on cytomegalic inclusion disease*. N Engl J Med 1962; 266: 1233-1244.
6. Kanich RE Craighead JE. *Cytomegalovirus infection and cytomegalic inclusion disease in renal transplant recipients*. Am J Med 1966; 40: 874-882.
7. Klemola E Kaariainen L. *Cytomegalovirus as a possible cause of a disease resembling infectious mononucleosis*. BMJ 1965; 2: 1099-1102.
8. Bilgin Y van de Watering LM Brand A. *Clinical effects of leucoreduction of blood transfusion*. Neth J Med 2011; 69: 441-450.



9. Crumpacker CS Zhang JL. *Cytomegalovirus*. In Mandell, Douglas, and Bennetts's Principles and Practice of Infectious Diseases 7th Edition Churchill Livingstone Philadelphia PA 2010: 1971-1987.
10. Mocarski ES Shenk T Pass RF. *Cytomegalovirus*. In Knipe DM Howley PM editors Fields Virology 5th Edition Lippincott Williams and Wilkins Philadelphia PA 2007: 2701-2772.
11. Crough T Khanna R. *Immunobiology of Human Cytomegalovirus: from Bench to Bedside*. Clin Microbiol Rev 2009; 22: 76-97.
12. Medina JC Pérez-Sartori G Caltenco-Serrano R Aguado JM. *Immunologic Response and Pathogenic Mechanisms of Cytomegalovirus Infection in Transplant Recipients*. Trends Transplant 2009; 3: 103-112.
13. Gandhi MK Khanna R. *Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments*. Lancet Infectious Diseases 2004; 4: 725-738.
14. Humar A Kumar D Gilbert C Bolvin G. *Cytomegalovirus (CMV) Glycoprotein B Genotypes and Response to Antiviral Therapy in Solid-Organ-Transplant Recipients with CMV Disease*. J Infect Dis 2003; 188: 581-584.
15. Fidouh-Houhou N Duval X Bissuel F Bourbonneux V Flandre P Ecobichon JL et al. *Salivary Cytomegalovirus (CMV) Shedding, Glycoprotein B Genotype Distribution, and CMV Diseases in Human Immunodeficiency Virus-Seropositive Patients*. Clin Infect Dis 2001; 33: 1406-1411.
16. Goossens VJ Wolffs PF van Loo IH Bruggeman CA Verbon A. *CMV DNA levels and CMV gB subtypes in ART-naïve HAART-treated patients: a 2-year follow-up study in The Netherlands*. AIDS 2009; 23: 1425-1429.
17. Ahumada-Ruiz S Taylor-Castillo L Visona K Lufting R Herrero-Urbe L. *Determination of Human Cytomegalovirus Genetic Diversity in Different Patient Populations in Costa Rica*. Rev Inst Med trop S Paulo 2004; 46: 87-92.
18. Puchhammer-Stöckl E Görzer I. *Human Cytomegalovirus: An Enormous Variety of Strains and Their Possible Clinical Significance in the Human Host*. Future Virol 2011; 6: 259-271.
19. Schleiss MR. *Prospects for Development and Potential Impact of a Vaccine Against Congenital CMV Infection*. J Pediatr 2007; 151: 564-570.
20. Slobedman B Stern JL Cunningham AL Abendroth A Abate DA Mocarski ES. *Impact of Human Cytomegalovirus Latent Infection on Myeloid Progenitor Cell Gene Expression*. J Virol 2004; 78: 4054-4062.
21. Yulie-Yamamoto A Mussi-Pinhata MM Boppana SB Novak Z Wagatsuma VM Oliveira PF et al. *Human cytomegalovirus reinfection is associated with intrauterine transmission in a highly cytomegalovirus-immune maternal population*. Am J Obst Gynecol 2010; 202: 297-304.
22. Rubin RH. *The pathogenesis and clinical management of cytomegalovirus infection in the organ transplant recipient: the end of the "silo hypothesis"*. Cur Opin Infect Dis 2007; 20: 399-407.
23. Stratta RJ Pietrangeli C Baillie GM. *Defining the Risk for CMV Infection and Disease after Solid Organ transplantation*. Pharmacotherapy 2010; 30: 144-157.
24. Staras SAS Dollard SC Radford KW Flanders D Pass R Cannon MJ. *Seroprevalence of Cytomegalovirus Infection in the United States, 1988-1994*. Clin Infect Dis 2006; 43: 1143-1151.
25. Pass R. *Congenital Cytomegalovirus Infection: Screening and Treatment*. J Pediatr 2010; 157: 177-180.
26. Sarov B Naggan L Rosenzveig R Katz S Halkin H Sarov I. *Prevalence of Antibodies to Human Cytomegalovirus in Urban, Kibbutz, and Bedouin Children in Southern Israel*. J Med Virol 1982; 10: 195-201.
27. Murph JR Souza IE Dawson JD Benson P Petheram SJ Pfab D et al. *Epidemiology of Congenital Cytomegalovirus Infection: Maternal Risk Factors and Molecular Analysis of Cytomegalovirus Strains*. Am J Epidemiol 1998; 147: 940-947.
28. Mustakangas P Saran S Ammala P Muttilainen M Koskela P Koskiniem M. *Human cytomegalovirus seroprevalence in three socioeconomically different urban areas during the first trimester: a population-based cohort study*. Intern J Epidemiol 2000; 29: 587-591.
29. Nigro G Adler SP. *Cytomegalovirus infections during pregnancy*. Current Opinion Obst Gynecol 2011; 23: 123-128.



30. Herrero L Zamora E Echeverría F Sáenz A. *Infección Citomegálica del Recién Nacido*. Rev Cost Cienc Med 1986; 7: 137-143.
31. Boza R. *Infección por citomegalovirus en adultos previamente sanos*. Acta Med Costar 1991; 34: 39-44.
32. Munro SC Hall B Whybin LR Leader L Robertson P Maine GT *et al*. *Diagnosis of and Screening for Cytomegalovirus Infection in Pregnant Women*. J Clin Microbiol 2005; 43: 4713-4718.
33. Guerra B Simonazzi G Banfi A Lazzarotto T Farina A. *Impact of diagnostic and confirmatory tests and prenatal counseling on the rate of pregnancy termination among women with positive cytomegalovirus IgM antibody titers*. Am J Obstet Gynecol 2007;196:221-226
34. Drew LA. *Laboratory diagnosis of cytomegalovirus infection and disease in immunocompromised patients*. Curr Opin Infect Dis 2007;20:408-411
35. Griffiths PD Cope AV Hassan-Walker AF Emery VC. *Diagnostic approaches to cytomegalovirus infection in bone marrow and organ transplantation*. Transpl Infect Dis 1999;1:179-186
36. de Oña M Melón S Galagarra MC Palacio A Lambert JL Bernardo MJ *et al*. *Comparison of cytomegalovirus pp-65 antigenemia assay and plasma DNA correlation with the clinical outcome in transplant recipients*. Transpl Intern 2005;18:43-46
37. Zhang LJ Hanpf P Rutherford C. *Detection of cytomegalovirus, DNA, RNA, and antibody in normal donor blood*. J Infect Dis 1995;171:1002-1006
38. Rasing LAJ DE Weger RA Verdonck F Van der Bij W Compier-Spies PHI DE Gast GC *et al*. *The value of immunohistochemistry and in situ hybridization in detecting cytomegalovirus in bone marrow transplant recipients*. Acta Pathol Microbiol Immunol Scand 1990; 98: 479-488.
39. Chemaly RF Yen-Lieberman B Castilla EA Reilly A Arrigan S Farver C *et al*. *Correlation between Viral Loads of Cytomegalovirus in Blood and Bronchoalveolar Lavage Specimens from Lung Transplant Recipients Determined by Histology and Immunohistochemistry*. J Clin Microbiol 2004; 42: 2168-2172.
40. Razonable R. *Management of CMV Infection and Disease in Transplant Patients*. HERPES 2004; 11: 77-86.
41. Kotton CN Kumar D Caliendo AM Asberg A Chou S Snyderman DR *et al*. *International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid Organ Transplantation*. Transplantation 2010; 89: 779-795.
42. Wreghitt TG Teare EL Sule O Devi R Rice P. *Cytomegalovirus Infection in Immunocompetent Patients*. Clin Infect Dis 2003; 37: 1603-1606.
43. Kanno M Chandrasekar H Bentley G Vander Heide R Alangaden GJ. *Disseminated Cytomegalovirus Disease in Hosts without Acquired Immunodeficiency Syndrome and without an Organ Transplant*. Clin Infect Dis 2001; 32: 313-316.
44. Kyto V Vuorinen T Saukko P Lautenschlanger I Lignitz E Saraste A. *Cytomegalovirus Infection of the Heart is Common in Patients with Fatal Myocarditis*. Clin Infect Dis 2005; 40: 683-688.
45. Boza R del Valle G Céspedes M. *Infección por Citomegalovirus y Parálisis Facial Periférica Aguda*. Rev Cost Cienc Med 1994; 15: 25-29.
46. Boza R Herrero L Guillén J Zamora E. *Ruptura espontánea del bazo durante infección por citomegalovirus. Descripción de un caso*. Rev Cost Cienc Med 1987;8:43-45
47. Koukoulaki M Phil M Ifanti G Papastamopoulos V Chroni G Diamantopoulos E *et al*. *Fulminant pancytopenia due to cytomegalovirus infection in an immunocompetent adult*. Braz J Infect Dis 2010; 14: 180-182.
48. Chee SP Bacsal K Jap A Se-Thoe SY Cheng CL Tan BH. *Clinical Features of Cytomegalovirus Anterior Uveitis in Immunocompetent Patients*. J Ophthalmol 2008;145: 834-840.
49. Abgueguen P Delbos V Chennebault JM Payan C Pichard E. *Vascular Thrombosis and Acute Cytomegalovirus Infection in Immunocompetent Patients: Report of 2 cases and Literature Review*. Clin Infect Dis 2003; 36: 134-139.
50. Mariguela VC Chacha SGF Cunha AA Troncon LEA Zucoloto S Figueiredo LTM. *CMV in Colorectal Cancer and Idiopathic Ulcerative Colitis*. Rev Inst Med trop S Paulo 2008; 50: 83-87.
51. Limaye AP Kirby KA Rubinfeld GD Leisenring W Bulger EM Neff MJ *et al*. *Cytomegalovirus Reactivation in Critically Ill Immunocompetent Patients* JAMA 2008; 300: 413-422.



52. Chiche L Forei JM Roch A Guerville C Pauly V Allardet-Servent J *et al.* *Active cytomegalovirus infection is common in mechanically ventilated medical intensive care unit patients* Crit Care Med 2009; 37: 1850-1856.
53. Kalil AC Florescu DF. *Prevalence and mortality associated with cytomegalovirus infection in nonimmunosuppressed patients in the intensive care unit.* Crit Care Med 2009; 38: 2350-2358.
54. Eddleston M Peacock S Juniper M Warrel DA. *Severe CMV Infection in Immunocompetent Patients.* Clin Infect Dis 1997; 24: 52-56.
55. Mussi-Pinhata MM Yuli-Yamamoto A Moura Brito R de Lima Issac M de Carvalho e Oliveira M Boppana S *et al.* *Birth Prevalence and Natural History of Congenital Cytomegalovirus Infection in a Highly Sero-immune Population.* Clin Infect Dis 2009; 49: 522-528.
56. Ross SA Fowler KB Ashrith G Stagno S Britt WJ Pass RF *et al.* *Hearing Loss in Children with Congenital Cytomegalovirus Infection Born to Mothers With Preexisting Immunity.* J Pediatr 2006; 148: 332-336.
57. Adler SP Finney JW Manganello AM Best AM. *Prevention of Child-to Mother Transmission of Cytomegalovirus Among Pregnant Women.* J Pediatr 2004; 145: 485-491.
58. Marshall BC. *The frequency of pregnancy and exposure to cytomegalovirus infections among women with a young child in day care.* Am J Obst Gynecol 2009; 200: 163-165.
59. Guibert G Warzsawski J Le Chenadec J Blanche S Benmebarek Y Mandelbrot L *et al.* *Decreased Risk of Congenital Cytomegalovirus Infection in Children Born to HIV-1-Infected Mothers in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy.* Clin Infect Dis 2009; 48: 1516-1525.
60. Munro SC Hall B Whybin LR Leader L Robertson P *et al.* *Diagnosis and Screening for Cytomegalovirus Infection in Pregnant Women.* J Clin Microbiol 2005; 43: 4713-4718.
61. Erice A Tierney M Hirsch M Caliendo AM Weinberg A Kendall MA *et al.* *Cytomegalovirus (CMV) and Human Immunodeficiency Virus (HIV) Burden, CMV End-Organ Disease, and Survival in Subjects with Advanced HIV Infection (AIDS Clinical Trials Group Protocol 360).* Clin Infect Dis 2003; 37: 567-578.
62. Boeck MJ Ljungman P. *Cytomegalovirus Infection After Hemopoietic Stem Cell Transplantation.* In Bowden R Ljungman P Paya C editors Transplant Infections 2th Edition Lippincott Williams and Wilkins Philadelphia PA 2003; 277-297.
63. Paya C Razonable R. *Cytomegalovirus Infection After Solid Organ Transplantation.* In Bowden R Ljungman P Paya C Editors Transplant Infections 2th Edition Lippincott Williams and Wilkins Philadelphia PA 2003; 298-325.
64. Schnitzler MA. *Costs and consequences of cytomegalovirus disease.* Am J health Syst Pharm 2003; 60(suppl 8): S5-S8.
65. Ljungman P. *CMV infections after hematopoietic stem cell transplantation.* Bone Marrow Transplant 2008; 42: S70-S72.
66. Boeckh M Fries B Garret N. *Recent advances in the prevention of CMV infection and disease after hematopoietic stem cell transplantation.* Pediatr Transpl 2004; 8(Suppl 5): 19-27.
67. Singh N. *Late-Onset Cytomegalovirus Disease as a Significant Complication in Solid Organ Transplant Recipients Receiving Antiviral Prophylaxis: A Call to Heed the Mounting Evidence.* Clin Infect Dis 2005; 40: 704-708.
68. Meylan PRA Pascual M. *Preemptive vrs Prophylactic Approaches in the Management of Cytomegalovirus Disease in Solid Organ Transplant Recipients: What We Know and What We do Not Know.* Clin Infect Dis 2006;43:881-883
69. Humar A Paya C Pescovitz MD Dominguez E Washburn K Blumberg E. *Clinical Utility of Cytomegalovirus Viral Load Testing for Predicting CMV Disease in D+R- Solid Organ Transplant Recipients.* Am J Transplant 2004; 4: 644-649.
70. Razonable RR. *Antiviral Drugs for Viruses Other Than Human Immunodeficiency Virus.* Mayo Clin Proc 2011; 86: 1009-1026.
71. Humar A Siegel D Moussa G Kumar D. *A Prospective Assessment of Valganciclovir for the Treatment of CMV Infection and Disease in Transplant Patients.* J Infect Dis 2005; 192: 1154-1157.
72. Len O Gavaldá J Aguado JM Borrelli N Cervera C Cisneros JM. *Valganciclovir as Treatment for CMV Disease in Solid Organ*



- Transplant Recipients*. Clin Infect Dis 2008; 46: 20-27.
73. Holland GU. *AIDS and Ophthalmology: The First Quarter Century*. Am J Ophthalmol 2008;145:397-408
74. Pass RF Zhang C Evans A Simpson T Andrews W Huang ML *et al*. *Vaccine Prevention of Maternal CMV Infection*. N Engl J Med 2009; 360: 1191-1199.
75. McCarthy FP. *Antenatal interventions for preventing the transmission of cytomegalovirus (CMV) from the mother to fetus during pregnancy and adverse outcomes in the congenitally infected infant*. Cochrane Database Syst Rev - 01-JAN-2011; 3: CD00837.