

# Citomegalovirus y trasplante renal:

## Una combinación peligrosa

**Palabras clave:** Citomegalovirus,  
trasplante, inmunosupresión.

**Key words:** Cytomegalovirus,  
transplantation, immunosuppression.

Recibido: 09/06/05  
Aceptado: 14/07/05

José Roberto Barba Evia\*

\* Jefe de la División de Auxiliares de Diagnóstico del Centro Médico Nacional "Lic. Ignacio García Téllez". Instituto Mexicano del Seguro Social.

**Correspondencia:**  
José Roberto Barba Evia.  
Calle 39 por 41 núm. 439. Exterrenos "El Fénix".  
Col. Industrial. 97000 Mérida, Yucatán, México

### Resumen

El citomegalovirus (CMV) pertenece a la familia de los *Herpesviridae*, cuyas principales características son su ubicación latente en el huésped y su efecto citotóxico. El citomegalovirus constituye la infección más frecuente en pacientes inmunosuprimidos, presentándose comúnmente con un amplio rango de manifestaciones clínicas. Dentro de los receptores de trasplante, la infección es usualmente diagnosticada en los primeros cuatro meses después de iniciada la inmunosupresión y está asociada con una elevada morbi-mortalidad. Dependiendo del estado serológico del par donador/receptor, así como del tiempo del trasplante y tipo de inmunosupresión, 60 a 100% de los receptores de trasplante renal desarrollarán infección activa por citomegalovirus, 35% desarrollarán enfermedad sintomática (fiebre, leucopenia, dolor epigástrico, artralgia, hepatitis, diarrea, úlceras orales, encefalitis, neumonitis, trombocitopenia, linfocitosis atípica y desorden en la función hepática) y 2% sufrirán muerte.<sup>1-3</sup>

### Abstract

Cytomegalovirus (CMV) belongs to the *Herpesviridae* family with ubiquity, host latency, and cytotoxic effect as its major characteristics. Cytomegalovirus is the most common infection among immunosuppressed patients, commonly presenting as a wide range of clinical manifestations. Among transplant recipients, the infection is usually diagnosed in the first 4 months after starting immunosuppression; it is associated with high morbidity and mortality rates. Depending on the serologic status of the donor/recipient pair at the time of the transplantation and the type of immunosuppression, 60 to 100% of the renal transplant recipients develop active cytomegalovirus infection, in 35% causes symptomatic disease (fever, leucopenia, epigastric pain, arthralgia, hepatitis, diarrhea, oral ulcers, encephalitis, pneumonitis, thrombocytopenia, atypical lymphocytosis and deranged liver function) and death in 2%.<sup>1-3</sup>

### Introducción

**T**odos los herpesvirus tienen la capacidad de persistir en sus huéspedes indefinidamente, en forma de un episoma en el núcleo de las células que infecta. Virtualmente cada especie de

vertebrado se ha encontrado un herpesvirus "hospedero-específico" algunas veces; herpesvirus de diferentes subfamilias ocupan distintos nichos ecológicos, no competitivamente, en particular dentro de células de un individuo dado (cuadro I).<sup>4</sup>

Cuadro I. Herpesvirus humanos. <sup>4</sup>			
Subfamilia/género	Nombre oficial	Nombre vernáculo	Propiedades biológicas
<i>Alphaherpesvirinae</i> <i>Simplexvirus</i>	Herpesvirus humano 1	Virus herpes simple 1	Crecimiento rápido, citolíticos. Latente en neuronas.
	Herpesvirus humano 2	Virus herpes simple 2	
	Cercofitecina herpesvirus 1	Virus herpes B simiesco	
	Herpes virus humano 3	Virus varicela-zoster	
<i>Betaherpesvirinae</i> <i>Citomegalovirus</i> <i>Roseolovirus</i>	Herpesvirus humano 5	Citomegalovirus	Crecimiento lento, citomegálico. Latente en riñones y glándulas salivales. Latente en macrófagos y linfocitos.
	Herpesvirus humano 6		
<i>Gammaherpesvirinae</i> <i>Linfocitovirus</i>	Herpesvirus humano 4	Virus Epstein-Barr (EB)	Linfoproliferativo. Latente en linfocitos B.

El citomegalovirus posee un genoma que consta de una doble cadena de ADN de 230 Kb dividido en dos regiones de tamaño desigual: única y corta (UL y US, respectivamente), las cuales se encuentran flanqueadas por secuencias repetidas. El virión tiene un diámetro de 150 a 200 nm y es icosaédrico. La expresión genética ocurre en tres pasos: inmediatamente temprana, temprana y tardía para la producción primeramente de algo más de 200 proteínas (figura 1). La expresión de los genes inmediatamente tempranos codifican para proteínas no estructurales, las cuales aparecen en el núcleo de una a tres horas después de la infección y permanecen presentes de forma latente. La transcripción de los genes inmediatamente tempranos es-

tán involucrados en la replicación del ADN viral, como son aquellos que codifican para la timidinquinasa y ADN polimerasa viral; esto probablemente promovido por enzimas de las células del huésped. Los productos de los genes tardíos codifican para proteínas estructurales virales, apareciendo en el núcleo y citoplasma seis a 24 horas después de la síntesis de ADN. El ADN está rodeado por tres capas: un tegumento, una cápside con 162 proteínas (capsómeros) y una envoltura externa. La cápside encierra los tegumentos consistentes de tres fosfoproteínas: pp150, pp65 y pp71. La envoltura contiene lipoproteínas y las menores 33 proteínas estructurales, algunas de las cuales son glicosiladas. Estas glicoproteínas determinan la cepa

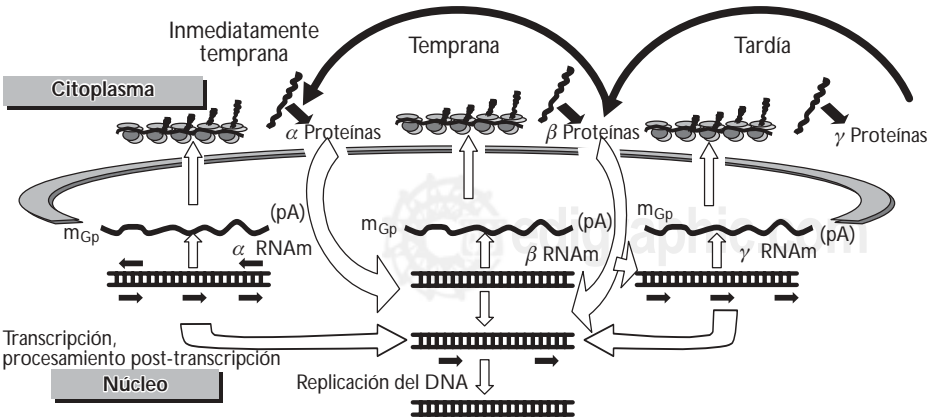


Figura 1. Diagrama que representa la transcripción, traslación y replicación del ADN de los herpes virus. La transcripción y procesamiento postranscripcional ocurre en el núcleo y la traslación en el citoplasma.<sup>4</sup>

del citomegalovirus y consisten en tres distintas familias de complejos glicoproteicos, gcl, gcll y gclll, las cuales son utilizadas por el virus para la penetración celular y formar el blanco para los anticuerpos neutralizantes. Los principales reservorios del citomegalovirus son los fibroblastos, las células mieloides y las endoteliales.<sup>5</sup>

La infección por citomegalovirus es causa mayor de morbilidad y mortalidad en pacientes con sistema inmune inmaduro o deteriorado; principalmente, la infección primaria causa inmunosupresión transitoria, pero significativa, tanto en pacientes que reciben trasplante de órganos como de células tallo, lo cual resulta en un alto riesgo para infecciones diseminadas por bacterias y hongos. La supresión de la respuesta inmune ha sido también descrita en pacientes sanos bajo infección aguda por citomegalovirus y en niños con infección con citomegalovirus congénita. La infección humana puede dejar inmunosupresión por leucopenia inducida; estudios *in vitro* claramente demuestran depresión en la respuesta de los linfocitos T CD4+ a células mitógenas y decremento en la actividad citotóxica de las células asesinas naturales. Posteriormente, la infección puede resultar en supresión de la mielopoiesis en la médula ósea, probablemente por actividad infectante en el estroma celular y por alterar el microambiente medular. Otro factor implicado en la inmunomodulación viral puede ser el deterioro de la función de las células dendríticas causada por la infección. Las células dendríticas son las más potentes células especializadas presentadoras del antígeno que juega un papel central en la generación de la respuesta primaria de células T, importantes en la respuesta inmune ante infecciones virales. Estudios *in vitro* han demostrado que la infección de las células dendríticas bloquea su maduración, dañando la secreción de citoquinas bajo estimulación de lipopolisacáridos, y disminuye su capacidad para estimular la proliferación de células T, así como la citotoxicidad. Recientemente se ha encontrado que la infección humana con citomegalovirus interfiere con la propiedad migratoria de las células dendríticas

*in vitro* por bloqueo de la quimiotaxis de las células dendríticas derivadas de monocitos infectados en respuesta a quimioquinas linfoides. También se ha descrito incremento en la expresión de moléculas clase I y clase II, tanto en células dendríticas maduras como inmaduras, en las fases tempranas después de la infección, seguido de una baja regulación de estas moléculas y posteriormente reducción en su capacidad para inducir respuesta celular-T alogénica.<sup>6</sup>

## Infecciones por citomegalovirus

La evidencia que apoya el papel de la infección por citomegalovirus se basa en los datos observacionales y epidemiológicos en modelos experimentales y en los ensayos terapéuticos. El citomegalovirus afecta de 60 a 90% de individuos sanos. El primer pico de seropositividad ocurre en la infancia temprana y resulta de la transmisión vertical y horizontal mediante secreciones como la orina y las respiratorias. Un nuevo pico tiene lugar en adultos jóvenes, mayormente por transmisión sexual. La infección primaria por lo general es asintomática, pero puede producir una infección similar a la que ocasiona el virus Epstein-Barr caracterizada por fiebre, mialgia, linfadenopatía cervical, hepatitis y esplenomegalia.<sup>5,7</sup>

La presencia de infecciones producidas por un grupo de agentes, en particular virus, son capaces de modular la expresión de antígenos de histocompatibilidad y el nivel de activación de leucocitos y células endoteliales en el aloinjerto. Las dos principales barreras que influyen sobre el éxito del trasplante son el rechazo y la infección, las cuales se encuentran ligadas. El papel de la infección en la patogénesis del daño al injerto ha recibido una gran atención y continúa siendo controversial. La infección humana por citomegalovirus ha ganado importancia en la medicina moderna debido a que es una causa mayor de morbilidad y mortalidad en pacientes con sistema inmune inmaduro (por ejemplo, en el

caso de los fetos) o deteriorado (por ejemplo, pacientes trasplantados o con SIDA).

Gran número de enfermedades son producidas por el citomegalovirus en dependencia del estado inmunológico del individuo. Este virus produce infecciones latentes con recurrencias periódicas que pueden adquirir un carácter aún más grave en pacientes inmunodeprimidos, como ocurre en enfermos con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en los que presenta una prevalencia de 100%, y los órganos en los que con mayor frecuencia se manifiesta la enfermedad son: retina, tubo digestivo, sistema nervioso central y pulmón.<sup>8,9</sup> En la patogénesis de la infección por citomegalovirus se debe tener en cuenta: la activación del virus latente, la diseminación sistémica del virus activo que se replica y el control del virus, fundamentalmente mediante las células T citotóxicas ligadas al complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), específicas contra él. Este último aspecto es vital en los pacientes con trasplante. El citomegalovirus forma parte del complejo TORCH, el cual reúne a varias entidades (*Toxoplasma gondii*, rubéola, citomegalovirus y *Herpesvirus*). La infección por este agente de mujeres embarazadas ocasiona el nacimiento de niños muertos o gravemente enfermos que en muchos casos fallecen en edades tempranas; recién nacidos infectados de forma congénita, que aparentemente son niños sanos, al paso del tiempo, durante su desarrollo, sufren retraso y trastornos graves que les impide ser adultos normales. Otras fuentes del virus incluyen los productos sanguíneos; el riesgo de infección asociado con transfusiones es de 2.5% por unidad de sangre transfundida.<sup>8-10</sup>

La infección por citomegalovirus es la mayor complicación después de efectuado el trasplante de órganos; la incidencia varía de 30 a 85%, dependiendo del órgano trasplantado y del grado de inmunosupresión. La enfermedad sintomática por citomegalovirus ocurre en receptores de: riñón (8 a 32%), hígado (22 a 29%), corazón (9 a 35%),

intestino delgado (22%), riñón-páncreas (50%) y corazón-pulmón (39 a 41%). Existen dos tipos fundamentales de infección por citomegalovirus: a) La primera, con punto de partida donante seropositivo y receptor seronegativo (incidencia alrededor de 60%), es el tipo de transmisión más común. b) La reactivación con punto de partida donante seropositivo o seronegativo y un receptor seropositivo (incidencia de 20%); el receptor puede sufrir reactivación de citomegalovirus latente durante la inmunosupresión intensa después del trasplante. Receptores seropositivos a citomegalovirus pueden desarrollar superinfección con una nueva cepa de citomegalovirus proveniente del órgano del donador.<sup>11</sup>

Se ha reportado que de 60 a 100% de los receptores de un trasplante renal desarrollan infección por citomegalovirus (medida como excreción viral), dependiendo del estado serológico previo al trasplante y al tipo de inmunosupresión utilizada posteriormente. La superinfección ocurre entre 20 a 50% de los pacientes con trasplante, adquirida por el órgano trasplantado. La asociación entre rechazo, inmunosupresión alta e infección por citomegalovirus puede enmarcarse en el tiempo. Cronológicamente, entre la segunda y la tercera semana postrasplante se encuentra el periodo de mayor incidencia de rechazo de causa inmunológica en este tipo de pacientes.<sup>12</sup>

Los síntomas clínicos asociados con la infección por citomegalovirus incluyen: fiebre prolongada, leucopenia, trombocitopenia, linfocitosis atípica y aumento de las transaminasas. La infección grave diseminada se caracteriza por la presencia de calcificaciones intracerebrales, hepatoesplenomegalia, púrpura, anemia hemolítica, hiperbilirrubinemia, apnea y diversos deterioros estructurales y funcionales de órganos.<sup>9,11,13</sup> Entre las complicaciones tenemos:

**Mononucleosis.** En el adulto inmunocompetente, el citomegalovirus puede ser causa del síndrome de mononucleosis que en la práctica es menos frecuente que la mononucleosis ocasiona-

**Cuadro II.** Diferencias entre citomegalovirus (CMV) y virus de Epstein-Barr (VEB).<sup>8</sup>

Virus	CMV	VEB
Anticuerpos heterófilos	Negativos	Positivos
Cuadro clínico preponderante	Fiebre	Linfadenopatía, hepatoesplenomegalia
Edad	Mayor a 18 años	Menor de 18 años
Complicaciones	Encefalitis, Guillain-Barré, neumonitis	Trombocitopenia autoinmune, ruptura esplénica, hepatitis

da por el virus de Epstein-Barr (VEB) y que tiene características distintas, las cuales se comparan en el cuadro II.<sup>8</sup>

**Neumonía por citomegalovirus.** Constituye la causa más común de mortalidad en receptores de trasplante renal. La mortalidad registrada ha sido reportada en un rango que oscila desde 48% hasta más de 90% en pacientes con ventilación asistida (asociándose la hipoxemia y la acidosis metabólica con la mortalidad); sin embargo, se ha notificado ser más frecuente y más severa en pacientes con trasplante cardíaco que en otros receptores de órganos. También se ha establecido su papel en la disfunción renal. No obstante, el diagnóstico es difícil o no se puede establecer debido a la presencia de presentaciones clínicas sobrepuestas. Otras investigaciones sugieren que la demostración de citomegalovirus en estos casos indican solamente colonización y no infección. La radiografía de tórax no siempre muestra los patrones típicos intersticiales de neumonía viral. La dificultad en el diagnóstico se basa en la utilización de técnicas insensibles, así como en la falta de uniformidad de criterios para determinar la presencia de neumonía por citomegalovirus. Un estudio prospectivo que incluyó 19 pacientes con diagnóstico de neumonía por citomegalovirus, realizado durante el periodo de enero a septiembre de 1996 en el Instituto Nacional de Riñón y Trasplante, demostró: a) los signos y síntomas más comunes presentes fueron: taquipnea (100%), disnea (70%), fiebre (60%) y tos (50%),

menos comunes fueron: dolor torácico (20%) y hemoptisis (10%); b) sólo cuatro pacientes tuvieron citomegalovirus como único patógeno respiratorio, el resto presentaron patógenos coexistentes (cuadro III); c) el análisis de gasometría arterial (cuadro IV) mostró que, de los 19 pacientes, 14 (74%) fueron hipoxémicos y ocho (42%) presentaron acidosis metabólica (pH < 7.35). La asociación entre hipoxemia y acidosis metabólica en este estudio se relacionó con mortalidad por citomegalovirus. El

**Cuadro III.** Coinfección.<sup>14</sup>

Organismo	n	%
<i>Pneumocystis carinii</i>	6	27.0
Bacterias Gram negativas		
<i>Klebsiella</i>	3	13.6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	13.6
<i>Legionella</i>	3	13.6
<i>Candida albicans</i>	3	13.6
<i>TB</i>	2	9.0
<i>Nocardia</i>	1	4.5
<i>Aspergillus</i>	1	4.5

**Cuadro IV.** Gasometría arterial al momento de la admisión.<sup>14</sup>

	Pacientes	
	n	%
Hipoxemia	14	74.0
Hipocapnia	18	95.0
Acidosis metabólica	8	42

diagnóstico se basa en el cultivo o identificación de las inclusiones histopatológicas de las células infectadas y reacción inflamatoria en las muestras de biopsia.<sup>14,15</sup>

**Retinitis.** El citomegalovirus produce una retinitis necrotizante característica. La incidencia de retinitis por citomegalovirus se ha incrementado en la última década debido a su asociación con el SIDA, la cual ocurre aproximadamente en 40% de los adultos y en 6% de los niños con esta enfermedad.<sup>21</sup> La imagen fundoscópica de la retinitis por citomegalovirus es de un área blanquecina en la retina con o sin hemorragia cercana a los vasos sanguíneos retinianos.<sup>8,16</sup>

**Inmunosupresión.** La infección humana con citomegalovirus, principalmente en la infección primaria, causa inmunosupresión transitoria, pero significativa, tanto en pacientes trasplantados con órganos así como de células tallo, lo que resulta en un alto riesgo de infección diseminada con bacterias y hongos, las cuales se relacionan a su vez con la neutropenia inducida con ganciclovir. La respuesta inmune celular suprimida también ha sido reportada en sujetos sanos que cursan con infección aguda con citomegalovirus y en niños con infección congénita con citomegalovirus. La infección humana con citomegalovirus puede dejar inmunosupresión por la leucopenia inducida; estudios *in vitro* demuestran respuesta claramente deprimida de los linfocitos T CD4+ a células mitógenas y decremento en la actividad citotóxica de las células asesinas naturales. Además, la infección por citomegalovirus puede resultar en supresión de la mielopoiesis en la médula ósea, probablemente por infección activa en el estroma celular que altera el microambiente medular.<sup>17</sup>

**Infecciones del sistema nervioso central.** Además de la retinitis, el sistema nervioso central es afectado por citomegalovirus en varias formas. Los síndromes neurológicos por citomegalovirus son: mielitis, polirradiculopatía, encefalitis, ventriculoencefalitis y mononeuritis

múltiple. La polirradiculopatía lumbosacra se caracteriza por debilidad ascendente, arreflexia, pérdida sensorial y pérdida del control de esfínteres. En el estudio de líquido cefalorraquídeo se observa pleocitosis a expensas de neutrófilos y se puede detectar citomegalovirus por cultivos o ensayos de detección de antígeno. La encefalitis se presenta en 6 a 40% de los pacientes con SIDA avanzado y demencia. La periventriculitis es una forma poco común de encefalitis por citomegalovirus.<sup>8</sup>

**Otras complicaciones.** Se ha descrito la superinfección con hongos, protozoos y bacterias como consecuencia del efecto inmunosupresor directo de la infección por citomegalovirus, que se superpone secundariamente a los disturbios inducidos por la terapia inmunosupresora, tanto en la inmunidad humoral como en la celular.<sup>13</sup>

## Diagnóstico

La técnica ideal para el diagnóstico y monitoreo de la infección por citomegalovirus en pacientes con alto riesgo debe ser altamente sensible para detectar esta infección de forma temprana y evitar su elevado potencial de morbilidad. Además, las técnicas necesitan ser reproducibles para comparar resultados en diferentes centros.<sup>18</sup> La leucopenia puede ser útil para el diagnóstico, ya que se ha citado como el mejor marcador para evaluar el riesgo de superinfección. Otro marcador es la proporción de las subpoblaciones de células T circulantes (descenso en las células CD4+ e incremento de CD8+).<sup>14</sup>

La infección es diagnosticada mediante una variedad de métodos de laboratorio. Diversos principios básicos son importantes: 1) Aunque la serología de citomegalovirus se utiliza para determinar el estatus donador-receptor, este método detecta antígenos o ácidos nucleicos del citomegalovirus para el diagnóstico de infección aguda. 2) Debido a que la infección por citomegalovirus después del trasplante es usualmente sistémica, la sangre peri-

férica es la mejor para el análisis; muchas son las técnicas que pueden aplicarse a las muestras de sangre, incluyendo el ensayo de antigenemia pp65, los ensayos cuali y cuantitativos por reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la captura híbrida de ADN de citomegalovirus y la secuencia de ácidos nucleicos basada en el ensayo de amplificación (NASBA) para el ARNm de citomegalovirus en sangre. 3) La localización de la infección del órgano final es mejor diagnosticada por biopsia del tejido involucrado, con histopatología para detectar las inclusiones características por citomegalovirus, las cuales, de ser necesario, pueden ser confirmadas mediante inmunohistoquímica.<sup>11</sup>

**Cultivo.** Esta técnica permite aislar citomegalovirus de tejidos mediante la inoculación a fibroblastos humanos cultivados. El aislamiento del citomegalovirus se realiza a partir de muestra de orina, sangre, líquido cefalorraquídeo o tejidos afectados en forma específica por el proceso de la enfermedad (biopsias). En el caso de mujeres embarazadas se realiza amniocentesis, biopsia de vellosidades coriónicas y coriocentesis. Este procedimiento es muy largo y laborioso; requiere hasta 30 días, además de que debe realizarse en un laboratorio de virología preparado.<sup>9</sup> Sin embargo, los cultivos son técnicas altamente sensibles para detectar citomegalovirus, con un valor predictivo positivo de 100%; no obstante, el volumen de la muestra hace a la prueba menos sensible. Esta técnica es más laboriosa que la detección de antigenemia o ácidos nucleicos virales en sangre.<sup>5,19</sup>

**Pruebas serológicas.** Se basan en la demostración de la seroconversión simultánea, o cambio serológico importante que refuerza la relación causal del virus y el trastorno clínico. Un incremento significativo de los anticuerpos IgG indican infección, pero es un indicador tardío.<sup>5</sup> Es posible valorar la serología de citomegalovirus mediante la fijación del complemento, inmunofluorescencia y la valoración de inmunoabsorbancia ligada a enzimas (ELISA).<sup>9</sup>

**Reacción en cadena de la polimerasa (PCR).** La aplicación de técnicas de biología molecular en la rutina clínica ha revolucionado el diagnóstico virológico.<sup>18</sup> En la última década, la PCR ha sido utilizada para gran variedad de diagnósticos moleculares; es una herramienta diagnóstica dada su sensibilidad y exactitud. El diagnóstico depende de la identificación de un fragmento específico restringido de ADN, derivado de la digestión entera de ADN por endonucleasas. Estas enzimas pueden identificar todos los herpesvirus humanos y su especificidad para diferentes especies. Como la PCR detecta ADN viral, puede eventualmente ser positiva durante una infección latente, dando un resultado falso-positivo. En un marco clínico, la viremia asintomática puede ser considerada un resultado falso-positivo; sin embargo, éstos son los casos de alto riesgo para desarrollar la enfermedad y deben de ser seguidos estrechamente. Esta técnica proporciona 95 a 100% de sensibilidad y contribuye al diagnóstico de enfermedad por citomegalovirus en todos los pacientes durante el periodo de alto riesgo (semana cuatro a 12 postrasplante) y es el método de elección para el monitoreo de la terapia de dicha enfermedad. La especificidad intermedia es de 70%, mostrando que la combinación de una muestra positiva más un síndrome clínico sugestivo definen el diagnóstico específico, marcando la decisión terapéutica a seguir. A pesar de su alto valor predictivo negativo (100%), su utilidad clínica se encuentra limitada por su bajo valor predictivo positivo (54%). Dado que los resultados de la PCR pueden variar entre los diferentes laboratorios, debido a los distintos componentes sanguíneos elegidos, "primers", y esquemas de amplificación, su aplicación general requiere estandarización. Estudios comparativos entre la detección de antigenemia y PCR revelan una concordancia de más de 80%, con una marcada superioridad de estas pruebas a otros métodos en la detección de citomegalovirus dentro de las primeras dos semanas posteriores al contacto antes

de la manifestación de la enfermedad. Por lo tanto, esta prueba, junto con la detección de la antigenemia pp65, se considera útil para la detección temprana de la replicación viral. Existe un moderno tipo de técnica de PCR, conocida como PCR "en tiempo real", la cual puede proporcionar un resultado cuantitativo.<sup>5,18,19</sup>

**Antigenemia.** Han sido desarrolladas nuevas herramientas para la detección y cuantificación del ADN viral mediante PCR o la expresión polimorfonuclear leucocitaria. La antigenemia es una técnica que se basa en la detección del antígeno pp65, una proteína estructural de la matriz viral expresada clínicamente sólo durante la replicación *in vivo*; cuando se expresa en los granulocitos del huésped, señala diagnóstico de una infección activa. Esta prueba se utiliza para el seguimiento de pacientes trasplantados en virtud de su capacidad para detectar infección activa en leucocitos periféricos antes del desarrollo del cuadro clínico. Utilizando esta prueba, el clínico puede monitorear al paciente para predecir el desarrollo de enfermedad y detectar una infección activa durante la terapia antiviral. Esta prueba, al igual que la anterior proporciona 100% de sensibilidad, su especificidad intermedia es de 60%, siendo positiva en todos los casos de enfermedad por citomegalovirus. Los resultados cuantitativos de la antigenemia muestran una clara correlación con la severidad de la enfermedad y facilidad de monitoreo durante el tratamiento antiviral. Una desventaja potencial de esta prueba es la relativa subjetividad en la interpretación de los resultados, lo cual se explica por las diferencias en el punto de corte en diferentes instituciones, y por el potencial deterioro de la muestra cuando ocurre retraso en el procesamiento. Su mayor aplicación es en sangre y fluido cerebroespinal.<sup>5,18,20,21</sup>

**Granzima B (GrB).** Se trata de una serinoproteasa almacenada en los gránulos de los linfocitos citotóxicos y de la cual se sabe tiene importancia en la muerte celular mediada por esos linfocitos. La GrB puede ser detectada en aproximadamen-

te 20% de los linfocitos CD8+ de sangre periférica de individuos sanos. Estos linfocitos T CD8+ muestran ser predominantemente CD28-. Durante las infecciones virales severas, la población de linfocitos T muestra expansión temporal. En las infecciones por citomegalovirus posteriores a trasplante renal, el número de linfocitos T CD8+ muestra también un incremento. La proliferación de este tipo de linfocitos puede ser analizada mediante citometría de flujo, utilizando anticuerpos monoclonales dirigidos contra la presencia de Ki-67, un marcador intracelular que expresa proliferación linfocitaria.<sup>5,22</sup>

**$\beta_2$ -microglobulina ( $\beta_2$ M).** Proteína de bajo peso molecular que sirve como subunidad de los antígenos clase I del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA). Un incremento en los niveles séricos (valor normal 0.7 a 2.7 mg/L) indica aumento en el removimiento linfocítico. Entre los pacientes con trasplante renal, los valores por encima de la línea basal están condicionados durante inmunoactivación, infección o rechazo. En este tipo de pacientes, la determinación seriada de  $\beta_2$ M sérica y urinaria ha sido empleada para evaluar la función glomerular, función tubular, e inmunoactivación (infección o rechazo). Durante los periodos de rechazo agudo, los niveles séricos elevados de  $\beta_2$ M reflejan decremento de excreción y producción incrementada, lo que indica proliferación de células T. Mediciones secuenciales de  $\beta_2$ M en los primeros meses después del trasplante, periodo de mayor riesgo para desarrollar rechazo, puede predecir pacientes con alto riesgo de rechazo.<sup>17</sup>

## Conclusiones

El citomegalovirus es una de las causas más comunes de infecciones congénitas en humanos. Aunque la mayoría de las infecciones adquiridas en los periodos natal y posnatal en recién nacidos son asintomáticas, algunos pacientes pueden presentar hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, involucrando múltiples órganos, otras enfermedades pueden "imi-



tar" estas formas clínicas y dificultar el diagnóstico definitivo sin una prueba de laboratorio.<sup>23</sup> La infección por citomegalovirus humano representa uno de los mayores riesgos en pacientes inmunocomprometidos, sobre todo en los receptores de trasplante de órganos y en pacientes con SIDA, constituyendo el estado clínico propicio para que el citomegalovirus pueda externar su amplio potencial patogénico. La infección por citomegalovirus ocurre en 60 a 80% de los receptores susceptibles a trasplante; de éstos, 25 a 50% desarrollarán la enfermedad, dependiendo del estado del donador y del receptor. La mayoría de las infecciones son diagnosticadas entre el segundo y sexto mes. El citomegalovirus permanece como un importante factor de morbilidad en receptores de trasplante renal y puede estar también asociado tanto con rechazo agudo como con falla crónica.<sup>24</sup> Las alteraciones en los mediadores vasoactivos y citoquinas inflamatorias asociadas con la presencia de citomegalovirus han sido consideradas como la génesis del rechazo renal. No se conoce el mecanismo patológico, pero posiblemente la lesión inicial producida por el virus en el injerto continúa dañando la función renal en estos pacientes, lo que ocasiona hiperfiltración glomerular.<sup>25</sup>

En receptores de trasplante renal, los síntomas clínicos relacionados con enfermedad por citomegalovirus humano y la prevención de la infección muestran variaciones, la mayor parte de las veces dependiendo de la intensidad de la inmunosupresión. Pacientes con infección activa presentan como manifestación clínica más común un síndrome semejante a la "gripe"; sin embargo, otros órganos sistémicos mayores involucrados incluyen: meningoencefalitis, coriorretinitis, neumonitis, gastroenteritis, nefritis, pancreatitis y carditis. También puede presentarse como un desorden linfoproliferativo postrasplante tipo virus Epstein-Barr. Estos pacientes pueden mostrar disturbios agudos de la función del órgano, aun sin presentar síntomas clínicos de infección por citomegalovirus. Uno de los indicadores de disturbios agudos es el decremen-

to en la difusión pulmonar de monóxido de carbono. Células endoteliales junto con células epiteliales, fibroblastos y células de músculo liso son los principales "blancos" para el virus. En el caso del citomegalovirus, este virus ha mostrado que infecta y replica completamente en células endoteliales de pacientes inmunocomprometidos. En infecciones diseminadas, células endoteliales citomegálicas pueden también circular en sangre periférica; la diseminación viral es mediada por leucocitos acarreadores del virus adquirido del endotelio infectado y estas células transmiten la infección a células endoteliales no infectadas. La infección por citomegalovirus puede resultar en la regulación de las moléculas de adhesión y, posiblemente, esto facilita el proceso inflamatorio.

La infección también se encuentra asociada con incremento en la expresión de moléculas clase II del complejo mayor de histocompatibilidad sobre múltiples tipos celulares, lo que posiblemente contribuye a la falla del injerto. Finalmente, la infección por citomegalovirus ha sido implicada en la inducción en la proliferación del músculo liso y el "espesamiento" de la íntima, considerando el "sello" de la aterosclerosis postrasplante. Debido a la alta incidencia y severidad de enfermedad por citomegalovirus en pacientes trasplantados de riñón, han sido adoptadas medidas profilácticas. La profilaxis ideal debe ser: a) efectiva en una formulación si se requiere la administración frecuente, b) segura con alto rango terapéutico, c) mínima interacción con la medicación inmunosupresora, d) cobertura virustática-virucídica para cubrir toda la familia de los herpesvirus, e) costo-beneficio adecuado.<sup>20,22,26-33</sup>

Han sido explorados muchos métodos para disminuir el riesgo de infección por citomegalovirus durante el tiempo del trasplante del órgano. Numerosos centros utilizan productos sanguíneos citomegalovirus-negativos para prevenir la infección relacionada con transfusión. También se ha utilizado de manera profiláctica el uso de drogas antivirales, y de manera preventiva inmunoglobulinas citomegalovirus de duración variable. Existe

controversia en cuanto a la eficacia relativa de las estrategias preventivas y profilácticas debido a la resistencia de la infección por citomegalovirus en receptores de trasplante.<sup>11</sup>

## Referencias

- Schroeder R, Michelson T, Fagundes I, Bortolotto A, Lammerhirt E, Oliveira J et al. Cytomegalovirus disease latent and active infection rates during the first trimester after kidney transplantation. *Transpl Proc* 2004; 36: 896-898.
- Sancho A, Górriz JL, Crespo JF, Ávila A, Alacaraz MJ, García RIL, Pallardó LM. Prophylaxis of cytomegalovirus disease with intravenous ganciclovir in renal transplantation. *Transpl Proc* 1999; 31: 2337-2338.
- Yeung JS, Tong KL, Chan HWH. Clinical pattern, risk factors, and outcome of CMV infection in renal transplant recipients: Local experience. *Transpl Proc* 1998; 30: 3144-3145.
- White DO, Fenner FJ. *Medical virology*. 4th ed. New York: Academic Press, 1994; 317-347.
- Rowshani AT, Bemelman FJ, Van Leeuwen E et al. Clinical and immunologic aspects of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 2005; 79 (4): 381-386.
- Varani S, Frascaroli G, Gibellini D, Potena L, Lazzarotto T, Lemoli RM et al. Impaired dendritic cell immunophenotype and function in heart transplant patients undergoing active cytomegalovirus infection. *Transplantation* 2005; 79 (2): 219-227.
- Petrakopoulou P, Kübrich M, Pehlivanli S, Meiser B, Reichert B, von Scheidt W, Weis M. Cytomegalovirus infection in heart transplant recipients is associated with impaired endothelial function. *Circulation* 2004; 110 (suppl II): 207-212.
- Ortega LG, Sierra MJ. Infecciones por citomegalovirus en el adulto. *Rev Invest Clin* 2003; 55 (4): 458-464.
- Díaz MAG, Valdés AMC, Resik AS. Infecciones por citomegalovirus. *Rev Cubana Med Gen Integr* 1998; 14 (3): 270-278.
- Fuchs U, Zittermann A, Tenderich G, Minami K, Koerfer R. Cytomegalovirus-induced pancytopenia after heart transplantation. *Transplantation* 2004; 78 (5): 783-784.
- Danziger-Isakov L, Storch G. Prevention and treatment of cytomegalovirus infections in solid organ transplant recipients. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21 (5): 432-434.
- Alarcón JP, Marcén R, Burgos FJ, Tato A, Tenorio MT, Liaño F, Ortuño J. Cytomegalovirus infection after renal transplantation: Selective prophylaxis and treatment. *Transpl Proc* 2003; 35: 1756-1757.
- Resik AS, Enamorado CA, Kourí CV, Suárez MC, García IS. Monitoreo de la infección por citomegalovirus en pacientes con trasplante renal: primera experiencia en Cuba. *Rev Cub Med Trop* 2000; 52 (3): 203-210.
- Capulong MG, Mendoza M, Chavez J. Cytomegalovirus pneumonia in renal transplant patients. *Transpl Proc* 1998; 30: 3151-3153.
- Walker P, Tietjen P, Bollenbacher E. Cytomegalovirus pneumonia presenting as multiple large pulmonary nodules. *Chest* 2004; 126 (4 suppl): 974S.
- Baumal CR, Levin AV, Read SE. Cytomegalovirus retinitis in immunosuppressed children. *Am J Ophthalmol* 1999; 127: 550-558.
- Carvalho MAC, Durao MS Jr., Pacheco-Silva A. Serial beta-2 microglobulin measurement as an auxiliary method in the early diagnosis of cytomegalovirus infection in renal transplant patients. *Transpl Proc* 2004; 36: 894-895.
- Schröder R, Michelson T, Fagundes I, Bostolotto A, Petry M, Lammerhirt E et al. Comparison between RFLP-PCR and antigenemia for pp65 antigen for diagnosis of cytomegalovirus disease after kidney transplantation. *Transpl Proc* 2004; 36: 891-893.
- Bauer PW, Parizi-Robinson M, Roland PS, Yegappan S. Cytomegalovirus in the perilymphatic fluid. *Laryngoscope* 2005; 115 (2): 223-225.
- Ye Q, Luo G, He X, Zheng L, Dong X, Xu X, Gao J, Nilsson-Ehle P, Xu N. A novel pattern of pp65-positive cytomegalic endothelial cells circulating in peripheral blood from a renal transplant recipient. *Acta Histochem* 2004; 106: 107-110.
- Bernabeu-Wittel M, Pachón-Ibáñez J, Cisneros JM, Cañas E, Sánchez M, Gómez MA, Gentil MA, Pachón J. Quantitative pp65 antigenemia in the diagnosis of cytomegalovirus disease: Prospective assessment in a cohort of solid organ transplant recipients. *J Infect* 2005; 50 (3): 1-7.
- Rentenaar RJ, Wever PC, Van Diepen FJ, Out TA, Schellekens PTA, Ten Berge IJM. Concomitant detection by flow cytometry of the intragranular antigen granzyme B and the intranuclear antigen Ki-67 in peripheral blood mononuclear cells from healthy individuals and patients with acute CMV infection after renal transplantation. *Transpl Proc* 1998; 30: 3958-3959.
- Toyoda Hidemi et al. A case of juvenile myelomonocytic leukemia with concomitant cytomegalovirus infection. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26 (9): 606-608.
- Smith SR, Butterly DW, Conlon PJ, Harland RC, Emovon OE. Incidence of cytomegalovirus disease in renal transplantation without antilymphocyte induction: Is prophylaxis necessary? *Transpl Proc* 1998; 30: 2097-2099.
- Solá R, Díaz JM, Guirado L, Ravella N, Vila L, Sainz V et al. Significance of cytomegalovirus infection in renal transplantation. *Transpl Proc* 2003; 35: 1753-1755.
- Muñoz MA, Andrés A, Gallego R, Morales E, Morales JM, Aguado JM et al. Mycophenolate mofetil immunosuppressive therapies increase the incidence of cytomegalovirus infection in renal transplantation. *Transpl Proc* 2002; 34: 34.
- Boobes Y, Al Hakim M, Dastoor H, Bernieh B, Abdulhalik S. Late cytomegalovirus disease with atypical presentation in renal transplant patients: Case reports. *Transpl Proc* 2004; 36: 1841-1843.
- Bertoni E, Rosati A, Sanais M, Moscarelli L, Di Maria L, Piperno R et al. Cytomegalovirus disease prophylaxis in renal transplantation by high dose oral acyclovir: Efficacy and limits. *Transpl Proc* 1998; 30: 2094.
- Davies N, Brown L, Gonde J, Irish D, Robinson R, Swan A et al. Factors influencing PCR detection of viruses in cerebrospinal fluid of patients with suspected CNS infections. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76 (1): 82-87.
- Avery R, Bolwell B, Yen-Lieberman B, Lurain N, Waldman W, Longworth D et al. Use of leflunomide in an allogeneic bone marrow transplant recipient with refractory cytomegalovirus infection. *Nat Bone Marr Transpl* 2004; 34 (12): 1071-1075.
- Jang HJ, Kim SC, Cho YP, Kim YH, Han MS, Han DJ. Cytomegalovirus infection of the graft duodenum and urinary bladder after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transpl Proc* 2004; 36: 2200-2202.
- Emery VC, Sabin CA, Cope AV, Gor D, Hassan-Walker AF, Griffiths PD. Application of viral-load kinetics to identify patients who develop cytomegalovirus disease after transplantation. *Lancet* 2000; 355: 2032-2036.
- Lee W, Tsang WK, Tong KL, Chan HWH. Cytomegalovirus infection and graft rejection in renal transplantation: A single-center experience. *Transpl Proc* 2003; 35: 282-283.