



© Citomegalovirus

Castro-Flores Sara Georgina*

Resumen

El Citomegalovirus (CMV) tiene distribución mundial, hasta el día de hoy no se conoce como causante de epidemias. La infección es más frecuente de lo que se cree, puede presentarse como un cuadro asintomático y afectar a pacientes de todas las edades, o causar graves complicaciones en pacientes nefrópatas que están por recibir trasplante renal y en los portadores del VIH/SIDA. La detección de anticuerpos como es un método diagnóstico útil para su detección, además es auxiliar en la vigilancia del tratamiento y la evolución de los pacientes. En la actualidad, el ganciclovir es el tratamiento de elección para combatir el CMV en todos los grupos afectados, así como para la profilaxis.

Palabras clave: *Citomegalovirus, ganciclovir, Herpes virus 5, mononucleosis.*

Cytomegalovirus

Abstract

Cytomegalovirus (CMV) has a worldwide distribution, but until today it is not known to be the cause of epidemics. Infection can be more frequent than expected, but can present itself either as an asymptomatic event and affect patients of all ages or cause life threatening complications in patients with kidney disease who are about to receive a transplant and HIV patients. Antibodies detection is an useful diagnostic method and it can also be used to evaluate efficacy of treatment and clinical evolution. Ganciclovir is the drug of choice used as treatment and prophylaxis in all age groups.

Key words: *Cytomegalovirus, ganciclovir, Herpes virus 5, mononucleosis.*

* Médico Pasante del Servicio Social de la Universidad de Guadalajara. Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Departamento de Salud Pública. Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Sierra Mojada 950, Col. Independencia. C.P. 44348. Teléfono 10585200 ext 7955. Guadalajara, Jalisco, México
Contacto al correo electrónico: sarag777@hotmail.com
Castro-Flores SG; Citomegalovirus. *Rev Med MD* 2010; 2(2):69-74.

Introducción

El Citomegalovirus humano (CMV) pertenece a la familia *Herpesviridae*, de subfamilia *Betavirinae*, catalogado como Herpes virus 5.¹ Las partículas completas del CMV tienen un diámetro de 120 a 200 nm y consisten en un núcleo que contiene una doble cadena de DNA, una cápside, un tegumento amorf o matriz y una envoltura rica en fosfolípidos. El examen mediante microscopía electrónica muestra que los viriones del CMV son morfológicamente indistinguibles de otros herpesvirus con un alto porcentaje de partículas virales efectivas y la presencia de unas partículas esféricas denominadas cuerpos densos.⁶ Llamada también como una mononucleosis de cuerpos heterófilos negativos.⁷

Epidemiología

La distribución del CMV es mundial, sin embargo, aún no se conocen casos de epidemias.³

La infección por el CMV es frecuente y normalmente asintomática; no obstante, la incidencia y el cuadro clínico que produce en los recién nacidos y en los pacientes inmunodeprimidos hacen de este virus un importante patógeno humano.⁶ Como infección congénita se estima una prevalencia entre el 1 y 3% a nivel mundial, desarrollando sintomatología solamente en el 5 y 10% de los recién nacidos de madres infectadas.¹ Puede conducir a daño fetal severo, dando por resultado pérdida fetal. CMV es una causa importante de daño del sistema nervioso central (SNC) que conduce a pérdida auditiva neurosensorial, retraso mental y parálisis cerebral.¹² La mortalidad en el período neonatal precoz es del 30%. La adquisición del virus puede ser perinatal ya sea a través de la leche materna o durante la infancia por contacto físico.¹ La tasa más alta de transmisión se encuentra entre los niños con edades entre los 13 y 24 meses, alcanzando una prevalencia de anticuerpos anti-CMV en la edad adulta superior al 60% de la población.⁸

El CMV se transmite a través de transfusión sanguínea; el riesgo estimado varía mucho, pero es cercano a 1-5% por unidades de sangre completa. Los receptores de trasplante de órgano sólido seronegativos están en riesgo, ya que un órgano seropositivo transmite el virus en 60 a 80% de los casos.^{7,4}

Las infecciones por CMV son mayores en poblaciones inmunodeprimidas; los receptores de trasplante suelen

manifestar infecciones, que en su mayoría se deben a reactivaciones de sus propios virus latentes.⁸

Fisiopatología

El CMV se caracteriza por ser un virus de lento crecimiento, produce en las células principalmente en linfocitos, un efecto citomegálico; de ahí su nombre, el cual es debido a inclusiones del virus en imagen patognomónica de “ojos de búho” y otras inclusiones intranucleares características de los herpes virus, lo cual la distingue de otras mononucleosis como la causada por el virus de Epstein Barr.¹⁹

Ciclo biológico

En resumen el ciclo biológico de CMV es idéntico al de otros herpes virus. Entra por endocitosis a la célula, retira su cubierta lipoproteíca y cápside en el citoplasma, quedando el virión con su ADN dentro. Comienza la producción de ADN polimerasa viral y para la replicación viral se transcribe el ADN viral a ARN y en el citoplasma se codifican las proteínas del virus (Figura 1).^{19,3}

Al igual que otras infecciones por virus herpes, la infección primaria por el CMV conduce al establecimiento de una infección persistente o latente en algunas células como fibroblastos, células renales y de algunas glándulas secretoras. La reactivación del virus puede producirse en respuesta a diferentes estímulos: depresión de la inmunidad (incluido VIH-SIDA y cáncer), estrés emocional, exposición prolongada a radiación UV y embarazo.^{19,17}

Se transmite de manera directa, por contacto con fluidos contaminados como saliva, sangre, sudor, lágrimas, semen, moco cervical y otros tejidos, tal es el caso de mayor incidencia en pacientes con trasplante renal y hepático.¹⁹

El periodo de incubación varía entre 4 a 8 semanas después del primer contacto. Las primeras infecciones suelen ser de leves a moderadas, generando síntomas característicos de cualquier mononucleosis.^{2,3}

La replicación viral ocurre en el núcleo de la célula huésped y lleva consigo la expresión de varios tipos de genes: inmediato-tempranos, tempranos y tardíos. Debido a que el virus causa una infección sistémica, se ha encontrado material genómico del CMV en monocitos y macrófagos, neutrófilos, linfocitos, células endoteliales, pulmón, hígado, riñones, esófago y colon. El virus puede ser propagado intermitentemente desde la faringe y la orina durante meses o años después de la infección primaria.¹⁹

La infección en hospederos inmunodeprimidos como los portadores de VIH y los que reciben trasplantes de órganos así como los que tienen toda clase de tumores malignos o están recibiendo quimioterapia es más grave y de mayor riesgo, siendo la neumonía la complicación más común; así pues, las infecciones reactivadas pueden ser iguales o más virulentas que las infecciones primarias.^{19,8}

En el caso de las infecciones congénitas y perinatales pueden ocurrir de manera vertical útero-placenta, por infección primaria en la madre o reactivada, por exposición en el parto vía vaginal o bien posteriormente por la lactancia o el contacto con otras secreciones maternas. Las infecciones con CMV adquiridas por transfusión en el recién nacido

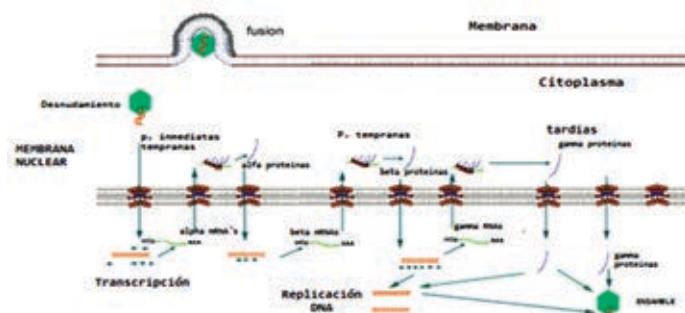


Figura 1. Ciclo biológico de replicación del Citomegalovirus. El virus ingresa a la célula por endocitosis, después ocurre el desnudamiento en el citoplasma, el cual dejará el ADN a ARN viral para codificar proteínas del virus²¹

varían dependiendo de la cantidad de virus recibidos y el estado serológico del donador de la sangre. Todo lo anterior predispone a infecciones más crónicas.^{1,3,19}

Signos y síntomas

Dependerá directamente si se trata de infección primaria o de una reactivación después de un periodo determinado de latencia, así como del estado inmune del individuo y otros estados patológicos asociados.¹⁹

Hospedero normal

La enfermedad es un síndrome infeccioso, similar a una mononucleosis causada por otros Herpes virus, estableciendo una infección latente para toda la vida. La inmunidad mediada por células abate las infecciones primarias y a su vez podría contribuir a la persistencia de la infección viral, dado el hecho que el CMV se replica en los núcleos de linfocitos T y B principalmente, que a comparación de otros Herpes virus, éste no es lítico sino que preserva la célula para sus fines reproductivos. Podría tomar varios meses la recuperación normal de las respuestas celulares.^{19,6}

En el cuadro clínico, la fiebre no tiene ninguna característica particular. Los ganglios linfáticos suelen estar agrandados, generalmente en forma moderada, haciéndose accesibles a la palpación en todos los territorios incluyendo los epitrocáleares, pero con neto predominio de los cervicales. Si bien, las adenomegalias carotídeas son las de mayor tamaño, las cervicales posteriores son las más características, suelen ser simétricas, libres, elásticas y sensibles a la palpación. Puede haber adenomegalias profundas, sobretodo en hilios pulmonares y mediastino. En la mitad de las veces se acompañan de esplenomegalia y en 10% de los casos de hepatomegalia. La faringitis es de características variables. El síndrome dérmico está caracterizado por una erupción, generalmente de tipo exantemático, en la mayoría de los casos fugaz, ocasionalmente asociada con enantema y/o petequias.⁷

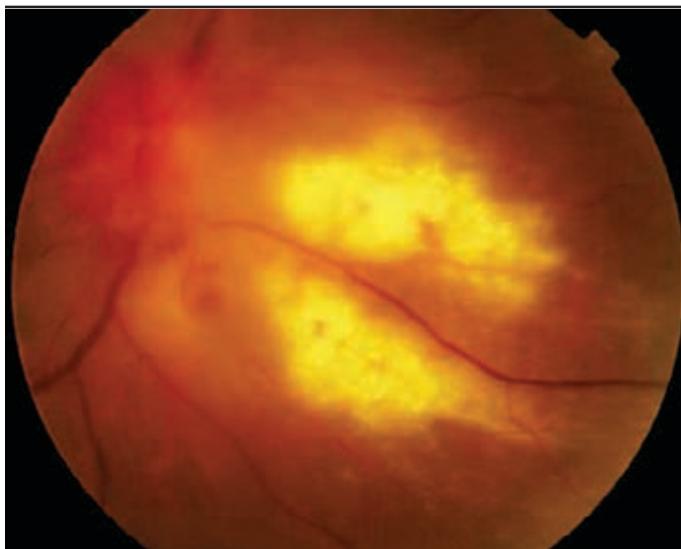


Figura 2. Retinitis por Citomegalovirus²²

Es común la hepatitis subclínica con anomalías en las transaminasas (>90%). Las enzimas hepáticas están levemente elevadas (GTO <150 U/l) y la bilirrubina generalmente es <2 mg/dl, por lo cual la ictericia no es frecuente. La elevación de las transaminasas habitualmente persiste por cuatro a seis semanas, pero puede durar hasta 9 semanas.²⁰

Hospedero inmunocomprometido

Las infecciones de CMV son mucho más graves en hospederos inmunocomprometidos y presentan más complicaciones.^{4,12} Los síntomas son similares a los hospederos normales, a diferencia de la gravedad de la hepatitis subclínica, la cual cursa con hepato-esplenomegalia de moderada a severa e ictericia moderada. Se comprueba alteración de las pruebas de función hepática con notable aumento de transaminasas y fosfatasa alcalina, a veces con aumento de bilirrubina indirecta mayor que el hospedero normal.^{5,8} Se presentan además adenomegalias de mayor tamaño. La fiebre en este grupo de población, es persistente debido a la frecuente viremia, producida por la replicación descontrolada del virus.^{13,14,19}

En el hospedero sometido a trasplante, la presencia del virus puede ocasionar efectos directos tales como: síndrome febril e invasión de órganos (gastrointestinal, pulmonar, hepático, retina, etc.) (Figura 2). La replicación viral también produce efectos indirectos tales como: rechazo agudo y crónico del órgano transplantado, potenciación de la

Tabla 1. Complicaciones más frecuentes del Citomegalovirus

Complicaciones neurológicas	Complicaciones cardíacas
Encefalitis	Miocarditis
Meningitis	Pericarditis
Síndrome Guillain Barré	
Neuritis óptica	
Neuritis retro bulbar	
Parálisis de los nervios craneanos	
Mononeuritis múltiple	
Retinitis	
Complicaciones gastrointestinales	Complicaciones esplénicas
Esofagitis	Esplenomegalia
Colitis	Rotura
Diarrea	
Perforación intestinal	
Peritonitis	
Complicaciones hematológicas	Complicaciones dermatológicas
Anemia hemolítica	Rash
Linfopenia	Vasculitis
Trombocitopenia	Acrocanosis
Agranulositos	Urticaria
Complicaciones hepáticas	Otras
Hepatitis	Oncogénesis
Necrosis hepática masiva	Tiroiditis
Complicaciones respiratorias	
Obstrucción de vías altas	
Neumonías	
Pleuritis	
Adenopatías hiliares	
Neumonitis intersticial	

Losa García J.E., Miró Meda J.M., García Alcaide F. et al. Síndrome mononucleósico.

inmunosupresión, desarrollo de infecciones y alta mortalidad de estos pacientes.^{4,5,18}

En los individuos con trasplante de órgano sólido sin profilaxis antiviral, la infección por CMV generalmente se manifiesta durante los primeros seis meses después de la cirugía. La fuente de infección es, alternativamente, el traspaso de células infectadas con virus latentes desde un donante sero-positivo (infección primaria) o la reactivación del virus presente en el hospedero (infección secundaria).^{4,5,14,19}

Infección congénita

Puede producir la muerte del feto en el útero pues la infección involucra principalmente al sistema nervioso central y al sistema reticuloendotelial.^{1,19}

Las características clínicas al nacimiento son: retraso en el crecimiento intrauterino, ictericia, hepatosplenomegalia, trombocitopenia, microcefalia, sordera y retinitis. Las tasas de mortalidad pueden llegar hasta el 30%.^{2,18}

Las principales complicaciones se enlistan en la tabla 1.

Diagnóstico

Una historia clínica completa es la base para un diagnóstico certero de CMV, al igual que varias mononucleosis, comparte signos y síntomas similares, pero siempre un interrogatorio acucioso nos puede prever de pistas indispensables y precisas para dirigir nuestra hipótesis diagnóstica.⁹

Laboratoriales

La manifestación hematológica principal es el aumento del número de linfocitos circulantes, absoluto ($> 4.500/\text{mm}^3$) y relativo ($> 50\%$), lo que ocurre en 70% de casos. Los linfocitos alcanzan su nivel más elevado entre la 2^a y 3^a semana.^{9,10} En más de la mitad de los pacientes hay neutropenia relativa y

Cuadro 1. Métodos de diagnóstico laboratorial para Citomegalovirus.

Vía

Serología (indirecta)

Detección de anticuerpos no heterófilos:

Por medio de eritrocitos de cordero o buey infectados con CMV, se comprueba que no se aglutinan ni producen lisis, contrario al virus de Epstein Barr que si las produce.¹⁰

Anticuerpos:

IgM se eleva a partir del 7^o al 12^o día de infección primaria, tendiendo a descender, pero en algunos casos manteniéndose elevada hasta por un año, sin indicar infección activa.

IgG alcanza su pico máximo entre la 4^a y 6^a semana después de la infección primaria. Generalmente persiste en el suero de por vida en concentraciones bajas.

Biología molecular (directa)

Cultivo viral: Inoculación de diluciones virales en fibroblastos (76% de sensibilidad).¹⁹

Antígenos pp65* (Antígenos Inmediatos Precoces): Tinción directa por anticuerpos dirigidos hacia pp65 en PMN (80-99% de sensibilidad).¹⁵

PCR cuantitativo: Amplificación exponencial del DNA viral.

Captura de híbrido CMV-DNA: Hibridación del DNA genómico del CMV en una sonda de RNA.^{15,16}

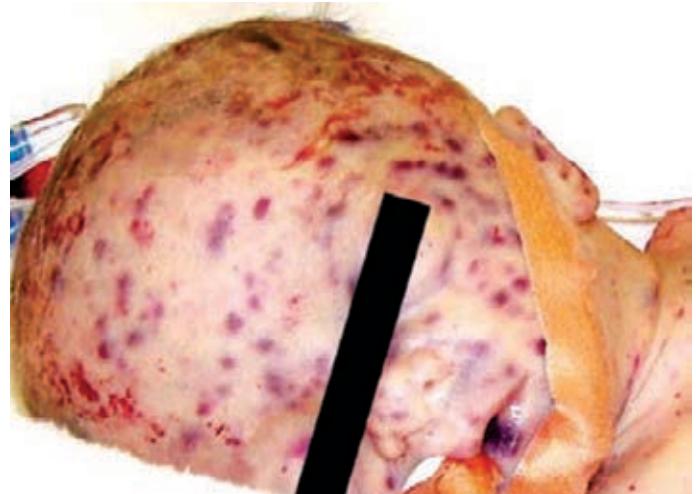


Figura 3. Recién nacido con Citomegalovirus congénito. Se observan lesiones purpúreas en rostro e ictericia.²³

absoluta con leve desviación a la izquierda. Ocasionalmente se ha documentado granulocitopenia muy pronunciada. La trombocitopenia leve o moderada puede estar presente hasta en 50% de casos, aunque raramente es pronunciada.¹²

En un frotis de sangre periférica; los linfocitos atípicos son sugestivos de mononucleosis infecciosa, son de mayor tamaño que los linfocitos maduros de sangre periférica, con inclusiones en el núcleo en forma de "ojito de búho". La cantidad de linfocitos atípicos es variable, en algunos enfermos es mínima o nula, mientras que en otros llega a 90%.^{9,19}

En la mayoría de los enfermos se observan alteraciones en las pruebas de función hepática (TGO, TGP, DHL y bilirrubinas) en 2 o 3 veces lo normal, sin alcanzar los altos valores observados en las hepatitis virales.^{9,12}

Detección de CMV

Se puede realizar por dos vías: directa (aislamiento del virus o de su genoma) e indirecta (detección de anticuerpos contra el virus)

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de CMV puede ser muy complicado sobre todo por su marcada similitud con Epstein-Barr, otro virus causante de mononucleosis, hepatitis A,B,C, por la ictericia, VIH/SIDA por la disminución de la serie blanca y otras entidades como enfermedades reumatólogicas (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, etc) y algunas neoplasias. Entre los diagnósticos diferenciales más comunes se encuentran: virus Herpes 6, toxoplasmosis, rubéola, brucellosis, leptospirosis, sífilis secundaria y reacciones medicamentosas: penicilinas, aminopenicilinas y difenilhidantoina, fenilbutazona.

Conclusiones

El CMV constituye un reto diagnóstico, pues aún un clínico experto puede ser rebasado por éste dada la similitud del

*pp66 (Antígenos Inmediatos Precoces) activación de la respuesta inmune aún en fases iniciales de la enfermedad que facilitan la entrada del CMV a Linfocitos T y B.

Tabla 2. Tratamiento para Citomegalovirus

Medicamento	Contraindicaciones y/o reacciones adversas	Dosis
Ganciclovir Nucleósido análogo de la 2'-deoxiguanosina que inhibe la replicación de los virus del herpes.	No en neutropenia. No en aclaramiento de creatinina. <10ml/min. No se recomienda administrarlo con zidovudina ya que causa neutropenia.	Función renal normal: 5 mg/kg, cada 12 horas durante 14 a 21 días. Tratamiento inductivo, Ganciclovir I.V. de 5 mg/kg una vez al día, los 7 días de la semana Alternativamente 6 mg/kg una vez al día 5 días por semana. Profilaxis en VIH y trasplante 1gr. de Ganciclovir, tres veces al día, con las comidas.
Valganciclovir Un éster L-valílico (farmaco de Ganciclovir). Tratamiento de retinitis por CMV en pacientes con SIDA.	Ajustar dosis, vigilar nivel sérico de creatinina. Altamente teratógeno. Causa neutropenia.	Tratamiento. Inductivo: 900 mg 2 veces/día por 21 días. Mantenimiento: 900 mg 1 vez/día. Prevención de enfermedad por CMV en seronegativos al virus, que han recibido trasplante de órgano sólido de donante seropositivo: 900 mg 1 vez/día, desde 10 días del trasplante hasta 100 días posttrasplante
Foscarnet Inhibe la ADN-polimerasa y la transcriptasa inversa viral. Tratamiento de inducción y mantenimiento de infección por CMV asociada a SIDA: gastrointestinal superior e inferior, retinitis.	Ajustar dosis en IR. Administración muy lenta, únicamente I.V., de preferencia en catéter central. Desequilibrio hidroelectrolítico: Hipomagnesemia. Hipocalcemia. Hipocalemia. Efecto nefrotóxico aditivo con: aminoglucósidos, anfotericina B, ciclosporina A, ritonavir, saquinavir	Retinitis por CMV. Inducción: 60 mg/kg/8 horas o 90 mg/kg/12 horas por 2-3 semanas; mantenimiento: 90 ó 120 mg/kg en infusión única diaria de 2 h. Infección gastrointestinal superior e inferior por CMV: 90 mg/kg/12 hr., por 2-4 semanas.

Tratamiento del Citomegalovirus. Avances farmacológicos. OFFARM. Vol 22. No.10, Nov 2003

cuadro clínico con otras enfermedades virales. Se debe de tener siempre en cuenta, sobretodo, en pacientes que representan a los grupos de riesgo, como recién nacidos de madres portadoras del virus, infantes en guarderías, personal de la salud, pacientes con VIH/SIDA, o con neoplasias que reciban quimioterapia o radioterapia, y pacientes con inmunosupresión en espera de trasplantes. Hasta la fecha no se reportan epidemias por CMV, pero para ser una enfermedad de distribución mundial, aún hace falta profundizar más en su investigación para conseguir herramientas más útiles que den como resultado una prevención adecuada y métodos diagnósticos más específicos.

Referencias bibliográficas

- Kylat, Kelly N.E., Lee-Ford-Jones E. Infección congénita por Citomegalovirus. *Ranjit I Eur J Pediatr* (2006) 165:773-778
- Boeckh M, Boivin G. Quantitation of cytomegalovirus: methodologic aspects and clinical applications. *Clin Microbiol Rev* 1998;11:533-554.
- Folgueira L. Infección del sistema nervioso central por el citomegalovirus humano. *Servicio de Microbiología*, Hospital Doce de Octubre, Madrid. 2007.
- Preiksaitis J.K., Brennan D.C., Fishman J., Alien U. Canadian Society of Transplantation Consensus Workshop on Cytomegalovirus Management in Solid Organ Transplantation Final Report. *Am J Transplant* 2005; 5: 218-27.
- Baldanti F., Lilleri D., Gema G. Monitoring human cytomegalovirus infection in transplant recipients. *J Clin Virol* 2008; 41: 237-41
- López T. Síndrome Mononucleosido, Mononucleosis Infectiosa y Diagnósticos diferenciales, Clínica de Enfermedades Infectiosas, Facultad de Medicina, Montevideo, Uruguay, 2005.
- Losa-García J.E., Miró-Meda J.M., García-Alcaide F. et al. Síndrome mononucleosico. *Medicine*. 1998; 7(82): 3813-7.
- Berenguer J. et al. Prevención de las infecciones oportunistas. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida. Año 2003. *Enferm Infect Microbiol Clin* 2004;22(3):160-76
- Navarro-Ortega D., Diagnóstico serológico de la infección por el citomegalovirus humano. Servicio de Microbiología. Hospital Clínico y Facultad de Medicina. Valencia. 2008
- Kouri V., Suárez S., Resik S., García. Detección de Herpesvirus en Pacientes Immunocomprometidos con meningoencefalitis, por medio de Reacción en Cadena de la Polimerasa. *Rev Cubana, Med. Trop* 1998, 50 (3)183-90.
- Carretero-Colomar M. Tratamiento del Citomegalovirus. Avances farmacológicos. *OFFARM*. Vol 22. No.10, Nov 2003.
- Salamanca R., Gervaz E., Mañana G., Peña S. et al. Análisis clínico, neuropatológico y de ultraestructura en un caso de encefalitis por citomegalovirus de un paciente inmunocomprometido. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001; 59(4):954-958.
- Samal S., Chako C.S., Amathan V1. Mathan MM. Cytomegalovirus infection of the human gastrointestinal tract. *Gastroenterol.Hepatol* 1999; 10:973-6
- Roberalignoin R., Fangliebana R., Poveda-Gómez F., Medica-Cano F., Prieto de Paula F. Perforación ileal secundaria a infección por citomegalovirus. *Rev Esp. Enf DIG(Madrid)* Vol.97 No.1, pp 60-67. 2005
- Rena J., Rivera M., Besta X., Villalonga C., Gasco J. Análisis virológico de 1000 muestras de sangre procesada para aislamiento(viremia) y antigenemia de pp66 de citomegalovirus en pacientes inmunocomprometidos. *Medicina Clínica*. Vol 110. Num 8.1998
- Stalin-García E. Evaluación de la infección de Citomegalovirus por medio de Biología Molecular. Laboratorio Referencial Internacional. Carpermor. 2005.
- Michaelis M., Doerr H.W., Cinatl J. The Story of Human Cytomegalovirus and Cancer: Increasing evidence and open questions. *Neoplasia* Vol.11, No1 Jun 2009:pp1-9.
- Izquierdo-Rubio S., Taxonera-Jamso C., Ladero-Quesada J.M., Almansa-Menchero C., Diaz-Rubio M. Infección diseminada severa por citomegalovirus en un paciente inmunocomprometido. *An Med Interna(Madrid)* Vol 19. Num 5 pp 234-236 2002.
- Microbiología Médica de Jawetz, Melnick y Alderberg. 18va Edición. Herpesvirus. Citomegalovirus; pp 425-441. Editorial El manual Moderno. México, 2005.
- Vujacic C., Vidiella G., Barcelona L., Sturba E., Stamboulian D. Infección por citomegalovirus con compromiso hepático en adultos

- inmunocompetentes. *Medicina* (Buenos Aires) 2006; 66: 206-210
21. Biomedical Sciences Graduate Program. <http://pathmicro.med.sc.edu>
22. Gooi P., Farmer J., Hurley B., Brodbaker E. Cytomegalovirus retinitis mimicking intraocular lymphoma. *Clin Ophthalmol*. 2008 Dec;2(4):969-71.
23. Abdel-Latif M.E.A., Sugo E. Congenital Cytomegalovirus Infection. *N Engl J Med* 2010; 362:833