



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Definiciones y conceptos de interés en la infección por citomegalovirus: infección frente a enfermedad. Replicación, carga viral, profilaxis universal. Terapia anticipada

Miguel Montejo

Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, España

RESUMEN

Palabras clave:

CMV
Infección
Enfermedad
Profilaxis

A pesar de los avances realizados en la prevención, el diagnóstico y el tratamiento, la infección por citomegalovirus (CMV) continúa siendo una complicación importante en los receptores de trasplante, ocasionando una considerable morbilidad y ocasionalmente mortalidad.

En la infección por CMV hay una amplia variabilidad en las definiciones que puede llevar a errores conceptuales. En este documento hemos considerado de interés estandarizar las definiciones utilizadas que han sido recientemente revisadas y recomendadas por la American Society of Transplantation en los estudios clínicos. Se definen los conceptos de infección o replicación viral, persistencia o recurrencia de la infección, viremia y enfermedad con los criterios diagnósticos del síndrome febril o la afectación visceral, así como los métodos para la prevención de la infección por CMV: profilaxis universal y *preemptive therapy*.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Key definitions and concepts in cytomegalovirus: infection versus disease. Replication, viral load, universal prophylaxis. Preemptive therapy

ABSTRACT

Keywords:

CMV
Infection
Disease
Prophylaxis

Although advances have been made in the prevention, diagnosis and treatment of cytomegalovirus (CMV), this infection continues to be a major complication in transplant recipients, causing considerable morbidity and occasionally mortality.

There is wide variability in definitions of CMV infection, which can lead to conceptual errors. The present article attempts to standardize the definitions used, which have recently been revised and recommended by the American Society of Transplantation for the purpose of developing consistent reporting of CMV in clinical trials. The concepts of infection and viral replication, persistence and recurrence of infection, viremia and disease are discussed, together with the diagnostic criteria for febrile syndrome and visceral involvement. Methods for preventing CMV infection, universal prophylaxis and preemptive therapy are also mentioned.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

En la infección por citomegalovirus (CMV) hay una notable variabilidad en la nomenclatura utilizada, de tal forma que consideramos importante estandarizar las definiciones utilizadas, las cuales han sido recientemente revisadas¹⁻⁴.

Se define *infección o replicación* como el aislamiento del virus o la detección de proteínas virales (antigenemia) o ADN/mARN del CMV

en cualquier líquido o tejido del organismo. La infección es *primaria* cuando el CMV se detecta en un individuo que previamente era CMV seronegativo.

Se considera *infección persistente* a la detección de CMV mediante cultivo, reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o antigenemia, de forma prolongada en el tiempo, en pacientes que se encuentran por lo demás asintomáticos.

Infección recurrente es la nueva detección de CMV al menos 4 semanas después de haberse controlado la primera infección. La infección recurrente puede resultar de la reactivación de un virus latente

Correo electrónico: josemiguelmontejo@hotmail.com

(endógeno) o por reinfección (exógeno). La *reactivación* se define por la detección de una cepa de CMV igual que la que causa la infección original y la *reinfección* por la detección de una cepa distinta.

La *viremia* se define como el aislamiento de CMV por cultivo de la sangre del paciente. La *antigenemia* consiste en la detección directa del antígeno pp65 de CMV en leucocitos de sangre periférica, fundamentalmente neutrófilos. *ADNAemia* y *ARNemia* se definen como la detección de ADN y ARN, respectivamente, en muestras de plasma, sangre completa o leucocitos.

Se considera que hay *enfermedad por CMV* cuando el paciente infectado presenta síntomas o signos (síndrome viral o afectación visceral). El síndrome viral se define por la presencia de fiebre > 38 °C (durante al menos 2 días en un período de 4 días) asociada a la presencia de leucopenia, trombocitopenia o elevación de transaminasas, junto con la detección de infección por CMV en sangre. En el trasplante de progenitores hematopoyéticos se recomienda evitar el empleo de este término, ya que puede ser confuso.

La afectación visceral por CMV se manifiesta por síntomas y signos en el órgano afectado. Las afectaciones viscerales más comunes son la neumonía, la enfermedad digestiva, la hepatitis, la encefalitis, la retinitis, la nefritis, la cistitis, la miocarditis y la pancreatitis. Se considera *enfermedad probable* la presencia de síntomas clínicos compatibles junto con la presencia de replicación viral.

Para el diagnóstico de certeza se requiere la presencia de un cuadro clínicoanalítico compatible junto con la presencia de lesiones histológicas en una biopsia y/o cultivo positivo para CMV. Es importante saber que la detección de CMV por PCR en una muestra de tejido no se considera diagnóstica y, por otra parte, el cultivo del virus en sangre u orina para el diagnóstico de enfermedad tiene un papel limitado. La inmunotinción aumenta la sensibilidad de las pruebas histológicas de las biopsias.

La identificación de cuerpos de inclusión o antígenos virales en biopsias mediante inmunohistoquímica o en muestras de lavado broncoalveolar (LBA) por inmunocitoquímica puede mejorar el valor predictivo de un cultivo positivo^{5,6}.

En el diagnóstico de neumonía por CMV se acepta la detección del virus en muestras obtenidas tras LBA. Sin embargo, el cultivo positivo de estas muestras no siempre se correlaciona con enfermedad. Varios estudios han sugerido que la prueba cuantitativa de ácido nucleico en la carga viral en muestras de LBA puede ser de ayuda en la predicción de neumonitis^{7,8}.

En casos con hepatitis o infección gastrointestinal, el diagnóstico de enfermedad invasiva por CMV debe ser confirmado por inmunohistoquímica o por hibridación del ADN *in situ*^{3,9,10}.

La enfermedad del sistema nervioso central por CMV en los receptores de trasplante de órgano sólido es muy poco frecuente, por lo que en ausencia de series con un número suficiente de pacientes, para el diagnóstico de enfermedad del sistema nervioso central se acepta la detección de CMV mediante cultivo o PCR en muestras de líquido cefalorraquídeo⁴.

El diagnóstico de retinitis se basa en la presencia de lesiones típicas en el examen oftalmológico. En estos casos, el valor diagnóstico de la carga viral en sangre o plasma u otra prueba de laboratorio que sirva como predictora de enfermedad ocular por CMV es escaso, aunque puede ser positiva antes o coincidiendo con el diagnóstico^{4,11}. En casos atípicos puede ser necesaria la demostración de CMV por PCR o cultivo de humor acuoso.

La presencia de CMV en la orina de pacientes con disfunción renal o síndrome miccional es insuficiente para diagnosticar la enfermedad de órgano.

La *profilaxis universal* consiste en administrar un antiviral eficaz para prevenir el desarrollo de infección y/o enfermedad por CMV a los pacientes de riesgo, en ausencia de sospecha clínica y datos microbiológicos de infección.

El *tratamiento anticipado* (*preemptive treatment* o *preemptive therapy*) consiste en el inicio de un tratamiento antiviral precoz en los pacientes que presenten replicación asintomática de CMV (detectada por la monitorización regular en sangre de ADN o antigenemia viral).

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Torre-Cisneros J, Fortún J, Aguado JM, De la Cámara R, Cisneros JM, Gavalda J, et al. Consensus document from GESITRA-SEIMC on the prevention and treatment of cytomegalovirus infection in transplanted patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23:424-37.
2. Kish MA. Guide to development of practice guidelines. *Clin Infect Dis.* 2001;32:851-4.
3. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2002;34:1094-7.
4. 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;89:779-95.
5. Solans EP, Yong S, Husain AN, Eichorst M, Gattuso P. Bronchioloalveolar lavage in the diagnosis of CMV pneumonitis in lung transplant recipients: an immunocytochemical study. *Diag Cytopathol.* 1997;16:350-2.
6. Chemaly RF, Yen-Lieberman B, Castilla EA, Reilly A, Arrigain 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;42:2168-72.
7. Westall GP, Michaelides A, Williams TJ, Snell GI, Kotsimbos TC. Human cytomegalovirus load in plasma and bronchoalveolar lavage fluid: a longitudinal study of lung transplant recipients. *J Infect Dis.* 2004;190:1076-83.
8. Riise GC, Andersson R, Bergstrom T, Ljungman P, Nilsson FN, Olofsson S. Quantification of cytomegalovirus DNA in BAL fluid: a longitudinal study in lung transplant recipients. *Chest.* 2000;118:1653-60.
9. Lautenschlager I, Halme L, Hockerstedt K, Krogerus L, Taskinen E. Cytomegalovirus infection of the liver transplant: virological, histological, immunological and clinical observations. *Transpl Infect Dis.* 2006;8:21-30.
10. Halme L, Lempinen M, Arola J, Sarkio S, Hockerstedt K, Lautenschlager I. High frequency of gastroduodenal cytomegalovirus infection in liver transplant patients. *APMIS.* 2008;116:99-106.
11. Eid AJ, Bakri SJ, Kijpittayarit S, Razonable RR. Clinical features and outcomes of cytomegalovirus retinitis after transplantation. *Transplant Infect Dis.* 2008;10:13-8.