



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA**

**ACTUALIZACION CLINICA Y EPIDEMIOLOGICA DE LA INFECCION POR
CITOMEGALOVIRUS HUMANO**

**PROYECTO DE MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE LICENCIADO EN
TECNOLOGÍA MÉDICA**

**AUTOR: RODRIGO RODRÍGUEZ ANDRADES
PROFESOR GUÍA: TM. Mg. Cs. PAULINA ABACA.**

**TALCA-CHILE
AÑO 2020**

CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2021

1. INDICE

1.	INDICE	1
2.	RESUMEN	3
3.	INTRODUCCION	4
4.	OBJETIVOS	6
5.	CITOMEGALOVIRUS	7
5.2.	GENOMA	9
5.3.	EPIDEMIOLOGIA	11
5.4.	PATOGENESIS	14
5.5.	VIAS DE TRASMISION	16
5.6.	PRINCIPALES SINDROMES CLINICOS	18
	A LA INFECCION POR CITOMEGALOVIRUS	
5.6.1.1	DIAGNOSTICO	19
5.6.2.	INFECCION CONGENITA	21
5.6.2.1.	DIAGNOSTICO	24
5.6.3.	INFECCION EN INMUNODEPRIMIDOS	26
5.6.3.1.	DIAGNOSTICO	27
5.6.4.	INFECCION EN TRASPLANTE	28
	DE ORGANOS SOLIDOS	

5.6.5.	INFECCION EN TRASPLANTADOS DE PRECURSORES HEMATOPOYETICOS.	30
5.6.5.1.	DIAGNOSTICO	31
5.7.	PREVENCION	32
5.8.	TRATAMIENTO	34
6.	CONCLUSION	36
7.	BIBLIOGRAFIA	37

2. RESUMEN

Se realizó una exploración amplia de la literatura actualizada, enfocada en publicaciones tanto de expertos como colectivos con estudios del tema, con el objetivo de conocer y profundizar detalladamente algunos aspectos específicos relacionados con el virus citomegalovirus(CMV) desde su llegada y reconocimiento por el sistema inmunológico y sus diferentes formas de adquirir esta infección y los diferentes cuadros que esta provoca, generando una actualización, tanto de una primo infección del virus, infección congénita y abordar también las infecciones por trasplante. Profundizando en sus manifestaciones clínicas más comunes en los últimos años.

La primoinfección por citomegalovirus y otros virus pueden tener en la aparición de alteración hematológicas e inmunológicas, siendo el desarrollo de crioglobulinemia tipo II una de las formas más frecuentes en la literatura (1). La infección por CMV en pacientes con trasplante, si bien la reacción en cadena de la polimerasa y la técnica de inmunohistoquímica permiten la detección confiable y precisa del CMV en el huésped humano, el valor diagnóstico de diferentes pruebas serológicas, endoscopias y otras, dependen de muchos factores. También otro punto que se abordó en esta revisión es la infección congénita, por la cual el CMV es la causa de infección intrauterina más frecuente y es una importante causa de retraso mental e hipoacusia neurosensorial.

Este documento es un resumen de los aspectos más relevantes de la infección por CMV y de las técnicas actuales empleadas en el diagnóstico, así como la utilidad y aplicación de estas en los diferentes contextos clínicos.

3. INTRODUCCION

La familia Herpesviridae abarca una serie de virus de gran importancia en la clínica, cuya característica biológica más importante es su capacidad de establecer latencia. Tras la infección primaria, sintomática o asintomática, el virus permanece latente, sin multiplicarse, en tipos celulares particulares, a partir de los que se reactiva con la consiguiente replicación vírica. La reactivación obedece a causas muy diversas, según el virus de que se trate y, en general, poco definidas, aunque siempre son el reflejo de la ruptura del equilibrio existente entre el virus y el sistema inmune del hospedador, especialmente la inmunidad celular. Existe también la posibilidad de la reinfección, por la que una cepa de un determinado herpesvirus infecta a un individuo que ya lo estaba por otra cepa de ese mismo virus(2).

Todos los herpesvirus son muy ubicuos y con una gran prevalencia en la población general. Como consecuencia, una proporción fundamental de individuos adultos ha tenido contacto con el virus en etapas previas de su vida, lo que se refleja en la respuesta de anticuerpos específicos y en el mantenimiento del virus latente. Sin embargo, en contraste con la elevada prevalencia, la mayor parte de las infecciones (primarias, reactivaciones o reinfecciones), suelen ser asintomáticas, e incluso el espectro de manifestaciones clínicas varía de manera amplia, desde las benignas hasta las que comprometen seriamente al paciente. Mientras que, en el paciente con inmunidad normal, lo habitual es lo primero, en el paciente inmunodeprimido las infecciones por herpesvirus pueden presentar una variada gravedad, lo que engloba a los herpesvirus como patógenos típicamente oportunistas. La situación se complica cuando las manifestaciones clínicas son muy inespecíficas, lo que obliga a un diagnóstico diferencial(3).

La infección congénita es a través de una transmisión intrauterina o transplacentaria. Esta ocurre solo en un tercio de las embarazadas con primoinfección. Además, gestantes que son seropositivas pueden sufrir reinfecciones y reactivaciones, en ambos casos, la infección puede transmitirse al feto (4). La infección perinatal, ocurre por contacto con secreciones genitales de la madre durante el parto o a través de la lactancia materna. La presencia de CMV en la leche materna constituye una ruta de transmisión por si sola, ya que no se ha demostrado transmisión en niños de madres infectadas alimentados con leche de fórmula (5). En la infección posnatal se describe que puede ser por contacto directo de saliva que se pueda encontrar en los juguetes, se ha recuperado CMV de saliva en juguetes de guarderías, por lo que se postula que la saliva pueda ser una vía de transmisión en los niños (6).

El CMV en transfusiones sanguíneas puede estar presente en donantes sanos, en estado latente en monocitos y reactivarse al transfundirse a otro paciente. Por lo cual aún no se puede identificar los donantes de alto riesgo de transmisión. En trasplantes de órganos sólidos se puede presentar primoinfección e infecciones recurrentes, bien por reinfección con otra cepa de donante o de otra persona infectada o por reactivación del virus latente en el receptor, siendo esta la situación más frecuente y la primoinfección la de mayor riesgo de enfermedad por CMV (7). CMV es la causa más frecuente de enfermedad viral en trasplantes de órganos sólidos durante los 6 primeros meses después del trasplante, periodo en el que se alcanza la máxima incidencia.

El objetivo de esta revisión, es actualizar los conocimientos del citomegalovirus y el actual manejo de protocolos en el proceso de diagnóstico terapéutico debido a la alta prevalencia que se ha reflejado en los últimos tiempos en los servicios de salud.

4. OBJETIVOS

- OBJETIVOS GENERALES

- ✓ Realizar una actualización tanto en los aspectos clínicos y epidemiológicos relacionados con la infección por Citomegalovirus.

- OBJETIVOS ESPECIFICOS

- ✓ Describir los principales aspectos generales tanto estructurales y patogénicos de Citomegalovirus.
- ✓ Describir los principales síndromes clínicos ocasionados por CMV.
- ✓ Recopilar información sobre la epidemiología de las distintas infecciones causadas por Citomegalovirus
- ✓ Describir las medidas de tratamiento y prevención frente al Citomegalovirus

5. CITOMEGALOVIRUS

5.1. GENERALIDADES

EL Citomegalovirus se aisló por primera vez en el año 1956, aunque la infección ya se había escrito anteriormente, a finales del siglo XIX, en algunos tejidos fetales con inclusiones citomegálicas, que en un principio fueron atribuidas a un protozoo (8). Taxonómicamente este virus pertenece a la familia de Herpesviridae, que es de la subfamilia Betaherpesvirinae, genero Citomegalovirus, especie herpesvirus humano 5. Su estructura del virus se compone desde el interior hacia exterior de la siguiente forma: la nucleocápside con el ADN de doble cadena lineal contenido dentro una cápside proteica compuesta por 162 capsómeros dispuestos en una matriz típica icosapentahédrica, otra capa proteica denominada tegumento, en esta se contienen fosfoproteínas y una envoltura lipídica en la que se insertan glucoproteínas virales que actúan como mediadores de la entrada del virus a la célula hospedera (9).

ESTRUCTURA DEL CITOMEGALOVIRUS

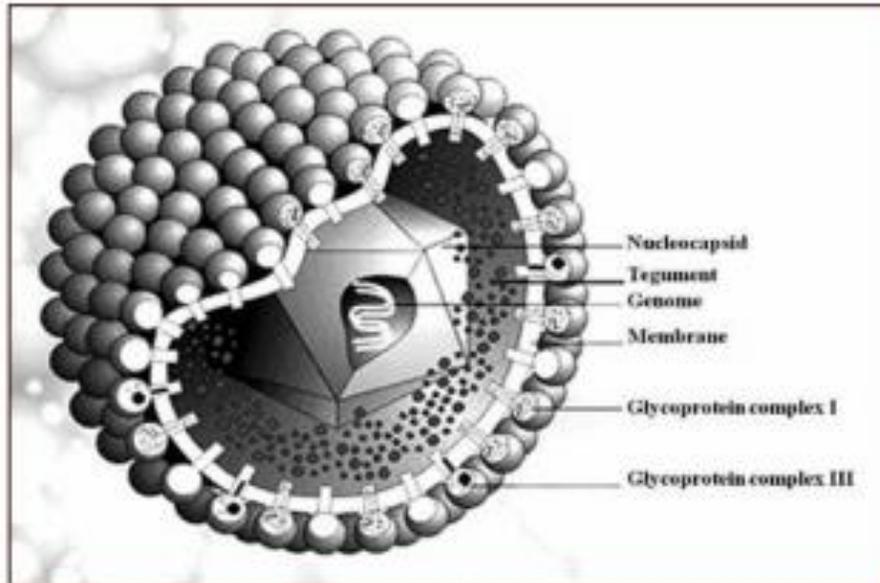


Figura 1: Esquema de la estructura del Citomegalovirus (<http://www.virologyj.com/content/9/1/22/figure/F1>)

5.2. GENOMA

Algunos estudios recientes usando técnicas de secuenciación masiva muestran una gran variabilidad genética de las cepas salvajes de citomegalovirus, incluso siendo aislados del mismo paciente, tanto a nivel de nucleótidos como aminoácidos, tan comparables a la variabilidad observada en virus de tipo ARN, aunque estas diferencias no permiten la caracterización del virus en diferentes serotipos (10, 11). El genoma del CMV se divide en dos regiones únicas que se denominan “*unique long*” y otra que es “*unique short*”, cada una de las cuales está rodeada por una secuencia repetida terminal, que son denominadas TRL y TRS, y por una secuencia repetida interna, IRL e IRS, respectivamente (12). En estas regiones se pueden encontrar prácticamente todos los genes que componen el CMV.

La expresión genómica del CMV, una vez que el virus entra en la célula por fusión de membranas, se liberan la nucleocápside y las proteínas del tegumento y tiene lugar el transporte de la nucleocápside hacia el núcleo, donde se produce la liberación del ADN viral. La expresión genómica se lleva a cabo en una cascada en tres fases: en primer lugar, se van a expresar genes α o IE (*immediate early*), en esta parte se originan los primeros ARNm en cuya síntesis parecen intervenir ARN polimerasas celulares. La primera fase se sintetizan las proteínas α , que conducirán al virus al ciclo lítico, con una actividad fundamentalmente reguladora de la replicación y transcripción de los genes “*early*” de la segunda fase, que codifican para las proteínas β , con función enzimática reguladora de la replicación del ADN y expresión final de los genes de la tercera fase que van a codificar para las proteínas γ . Estas son proteínas estructurales del virión, entre las cuales se encuentran las glucoproteínas de envuelta (*gp*), que principalmente se ven implicadas en la producción de anticuerpos neutralizantes, las proteínas de la cápside y las proteínas del tegumento, fosfoproteínas (*pp*), entre las que se destaca la *pp65* (*ppUL83*), principal diana

para la producción de anticuerpos monoclonales usados en las pruebas diagnósticas de antigenemia (13). En el periodo de latencia de la infección no se produce una nueva progenie de virus, ya que algunos genes IE están reprimidos probablemente para evadir la respuesta inmune. Este periódicamente, se puede reactivar y producir un nuevo ciclo lítico.

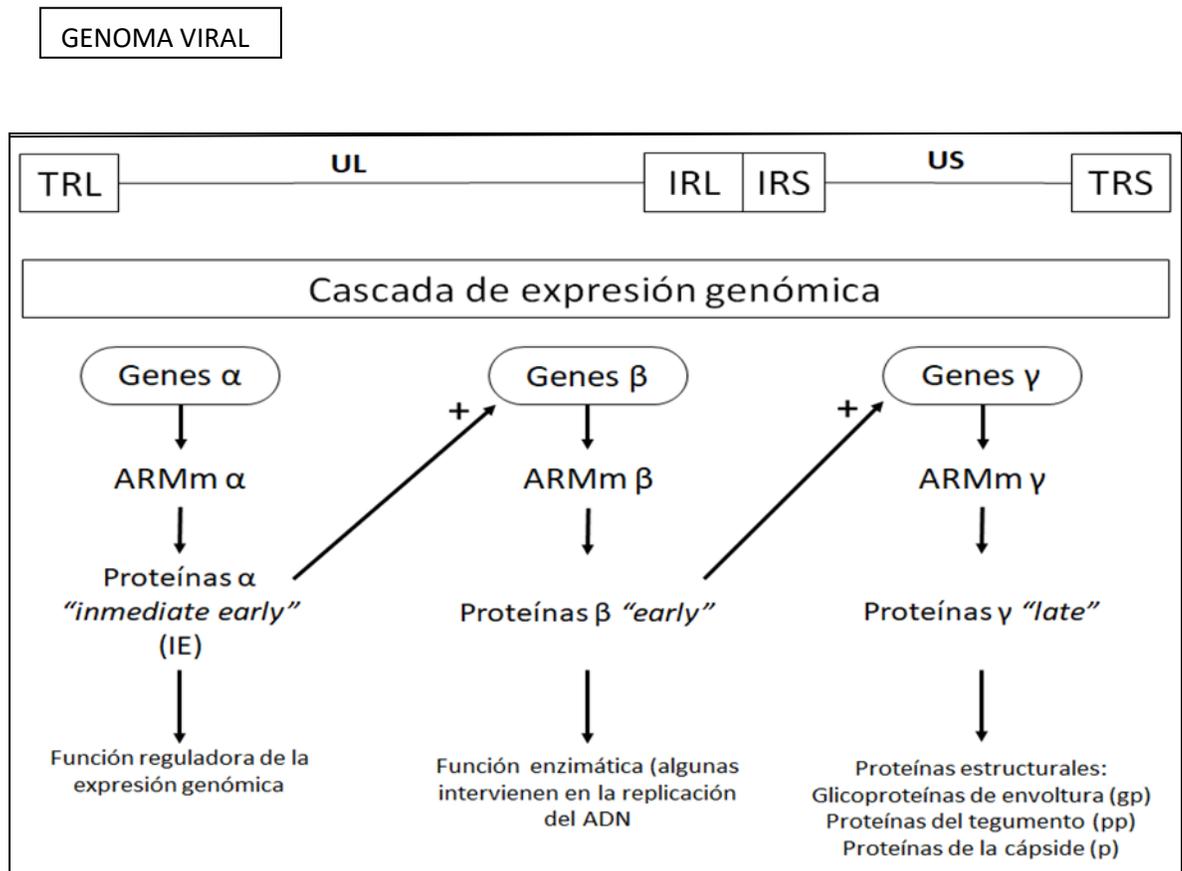


Figura 2. Esquema del genoma del citomegalovirus, y su cascada de expresión genómica viral, p: proteínas; pp: fosfoproteínas; TRL: terminal repeat-long; TRS: terminal repeat-short; UL: unique long; US: unique short.

5.3. EPIDEMIOLOGIA

El citomegalovirus humano es un virus ampliamente distribuido en el mundo y es causa de varias enfermedades en los humanos, las cuales se relacionan con el estado de la respuesta inmune. CMV es el miembro más representativo de la subfamilia *Betaherpesvirinae*, familia Herpesviridae. Son virus envueltos de simetría icosaédrica y un genoma de ADN de doble cadena lineal con aproximadamente 120 a 250 kilo pares de bases (14). El CMV es descrito como un patógeno oportunista de amplia distribución mundial. Se ha reportado un aumento de su prevalencia en países en desarrollo, además, se incrementa con la edad y en poblaciones con malas condiciones socioeconómicas se adquiere a edades tempranas. La infección por CMV es la causa más importante de infección congénita en países desarrollados. La tasa de infección fetal es de 0.15 a 2 % cuando hay primo-infección materna; en ese periodo, la tasa de transmisión verticales de 20 a 45 %, de la cual 10 a 15 % presentará infección clínica con 90 % de secuelas (11). En países de América como Chile, Ecuador y México muestran que al final de la niñez y la adolescencia, aproximadamente el 90 % de la población ya ha sido infectada con el virus y que casi todos los pacientes negativos para CMV en esta edad sufre su primera infección durante la edad adulta temprana (15).

Otros estudios, se describe que la incidencia de la transmisión congénita por CMV muy determinada por la seroprevalencia de CMV en mujeres en edad fértil. Estudios prospectivos de mujeres embarazadas indican que la tasa de adquisición de CMV es de 2% anual en el nivel socioeconómico medio alto y 6% en los niveles socioeconómicos más bajos. En Chile, la seroprevalencia materna de citomegalovirus fue del 98% en 1978 y según el último estudio que se realizó en mujeres embarazadas alcanzaban el 90% en los niveles socio económico bajo y un 50% en los niveles socio económico alto (16).

Los estudios han demostrado que existe una transmisión de la infección materna al feto, tanto en la primo infección siendo de un 30-40%, como en la re-infección o reactivación de un 1-2%. La cual pone en evidencia que la inmunidad materna pre-existente no previene la transmisión intrauterina o el desarrollo de la enfermedad(14). La incidencia de la infección por CMV es alta, tanto en poblaciones con baja como con alta seroprevalencia. Afecta en promedio, al 1% d todos los RN, siendo variable según la población estudiada. En Chile la tasa de infección congénita por CMV fue de 1,7% en 1978, no existiendo nuevos registros al respecto (17).

La infección por CMV en pacientes receptores de trasplante, continúa siendo frecuente y produciendo enfermedad por CMV, específicamente en el trasplante cardiaco, la mayor causa de infección después del procedimiento quirúrgico, por lo tanto, entre donantes y receptores adultos de trasplantes de órganos sólidos y trasplantes de precursores hematopoyéticos, la probabilidad de seropositividad es un 50%. Esta consideración es similar cuando se utiliza sangre y sus derivados, en la población pediátrica no existen estudios locales de seroconversión por grupos etarios pero es probable que siga la epidemiología mundial (18).

En personas VIH positivos más del 90% de los adultos chilenos portadores del virus está infectado con citomegalovirus (19). El CMV persiste latente de por vida en el individuo, pudiendo reactivarse, especialmente cuando la respuesta inmune celular esta disminuida, por lo que constituye una complicación infecciosa y de muerte frecuente en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), aun en la época de terapia antirretroviral(20). Por la infrecuente detección de CMV en sangre de adultos con VIH asintomáticos, aun en leucocitos, una antigenemia o PCR positiva plantea al CMV como probable agente etiológico en pacientes con sospecha de enfermedad citomegalica, independiente de la carga viral, así, con ≥ 1 núcleo positivo/400.000 cels en la antigénica, 68,2% de los enfermos fueron clasificados como tales. Respecto a la RT-PCR, si se considera la carga de ADN de CMV mayor a la máxima detectada en asintomáticos como

indicadora de infección activa, en 44% de los enfermos se habría descartado enfermedad por CMV, pese a que en 88% de ellos la antigenemia fue ≥ 1 núcleo positivo (18), según se indica en un estudio realizado en el Laboratorio de Infectología y Virología Molecular, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

En un estudio sobre la prevalencia de anticuerpos IgG contra CMV y *Toxoplasma gondii* en 560 sujetos menores de 30 años se demostró que la infección por citomegalovirus tuvo una prevalencia global del 60%. Mostró un patrón epidemiológico de adquisición tardía en niveles socioeconómicos altos y un patrón de infección temprana en niveles socioeconómicos medios y bajos. 80% a 90% de los sueros fueron positivos para la infección en sujetos adultos de los tres niveles socioeconómicos. Hubo una correlación positiva entre la duración de la lactancia materna y la frecuencia de infección por citomegalovirus (21).

5.4. PATOGENESIS

Cuando existe una carga viral elevada se ha relacionado con un mayor riesgo de enfermedad por citomegalovirus en todo tipo de pacientes. Por el contrario, infección primaria es un factor de riesgo para el desarrollo de citomegalovirus en el embarazo y el paciente TOS, pero no para VIH y TPH (13). Las vías de entrada del CMV suelen ser el epitelio genitourinario, el tracto respiratorio, tracto digestivo superior, aunque en el feto el virus entra por vía hematógica. Los leucocitos y el endotelio vascular se ha visto que pueden tener un rol importante en la diseminación de CMV en la persona infectada (22). En individuos inmunocompetentes el CMV permanece en estado latente. En la inmunidad celular como en la humoral y las células *natural killer* actúan en el control de la infección. La inmunidad humoral tiende a prevenir la progresión del CMV, ya que se ha visto que reduce el grado de replicación viral, la mayor gravedad parece estar relacionada más con la afectación severa en la inmunidad celular (13, 22).

La infección por CMV induce la formación de anticuerpos específicos IgM, IgA e IgG, que aparecen casi a la vez que la excreción del virus por saliva y orina. Anticuerpos tipo IgM se ha visto que pueden persistir entre 2-8 meses en situaciones normales. Los IgA pueden ser detectables hasta 1 año más tarde. En pacientes inmunodeprimidos, la producción de IgM puede no darse a valores detectables. Los de tipo IgG también aparecen pronto tras la primoinfección, durante la que incrementa su título, para luego declinar, pero habitualmente perdura de por vida. Los anticuerpos IgG neutralizantes se van a dirigir principalmente a glucoproteínas de envoltura gB y gH. En la mujer gestante, la presencia de anticuerpo IgG previa al embarazo se correlaciona con un menor riesgo de transmisión hacia el feto (23). La inmunidad celular, es crucial. Las principales dianas de los linfocitos T CD4+ y CD8+ son las proteínas virales pp65

y la proteína IE1. La respuesta inmune celular específica se ha asociado con una dirección clínica favorable en TPH. En trasplantados esta fracción de linfocitos está prácticamente ausente hasta el sexto mes postrasplante, en función de la dosis y tipo de inmunosupresores que se estén administrando. También esta inhibida en niños con infección congénita o perinatal. La respuesta inmune celular específica se va recuperando con el tiempo coincidiendo con el cese de la viruria (11).

Los diferentes síndromes asociados a citomegalovirus que se presentan principalmente en sujetos inmunodeprimidos no se deben de forma directa a la replicación del virus en el órgano afectado, sino a los factores solubles como citocinas producidas por el sistema inmune (15)

5.5. VIAS DE TRNSMISIÓN

El CMV puede transmitirse por saliva, leche materna, secreciones cervicales y vaginales, orina, semen, heces, sangre y trasplantes de tejidos o de órganos. La diseminación del virus requiere un contacto muy estrecho o íntimo porque el virus es muy lábil. La transmisión sucede por contacto directo entre personas, aunque es posible la transmisión indirecta a través de fómites contaminados. El CMV puede sobrevivir en saliva y en superficies ambientales durante periodos de tiempo variable dependiendo de la superficie: metal y madera durante 1 hora aproximadamente, cristales y plásticos 3 horas, y en goma, tejidos y galletas 6 horas. Tras la infección la excreción viral, por saliva y orina, puede ser prolongada incluso varios años.(24)

Cuando se habla de infección congénita se piensa de inmediato en una transmisión intrauterina o transplacentaria. La transmisión intrauterina ocurre solo en un tercio de las embarazadas con primoinfección, además, gestantes que sean seropositivas pueden sufrir reinfecciones y reactivaciones; en estos dos casos, la infección puede transmitirse al feto (5). En las zonas donde el nivel socio económico es bajo, es donde la seroprevalencia en las madres es más alta, por lo cual es más probable que un feto se infecte de una madre con infección recurrente que con infección primaria. Sin embargo, esta última presenta un riesgo para el feto mucho mayor, por lo que la infección congénita por CMV es más frecuente en países ricos con un porcentaje mayor de madres seronegativas.

Infección perinatal. La transmisión ocurre por contacto con secreciones genitales de la madre durante el parto o a través de la lactancia materna. En este caso la presencia del CMV en la leche materna constituye una ruta de transmisión por sí sola, ya que si aún no se

demuestra que niños se puedan infectar siendo alimentados con leche de fórmula teniendo madres infectadas (5).

Las infecciones adquiridas por CMV después del primer año de vida. Los lactantes y preescolares se pueden infectar en guarderías y centro de educación infantil. Se ha podido detectar CMV de saliva que se encuentra en juguetes de guarderías, por lo que se puede decir que por medio de esta saliva puede ser una vía de transmisión en niños (6).

Transfusiones sanguíneas. El CMV puede estar presente en la sangre de donantes sanos, en estado latente en monocitos y reactivarse al transfundirse a otro paciente. La infección se puede transmitir, aunque no se ha podido identificar hasta la fecha cuál de los donantes puede ser de alto riesgo de transmisión. En individuos inmunodeprimidos se puede detectar CMV en polimorfonucleares y macrófagos, probablemente que vienen de la fagocitosis de residuos celulares infectados. Actualmente, esta vía de transmisión está prácticamente eliminada gracias al uso de filtros para separar los leucocitos durante las transfusiones (25).

Infección por trasplante de órganos. En los trasplantes de órganos sólidos (TOS) se puede presentar una primo-infección en receptores seronegativos e infecciones recurrentes, bien por reinfección con otra cepa del donante o de otra persona infectada o por reactivación del virus latente en el receptor, siendo esta última la situación más frecuente y la primo-infección la de mayor riesgo de enfermedad por CMV. En trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) hay menor riesgo de infección en el receptor si el donante es seropositivo, ya que transfiere cierta inmunidad al receptor de médula ósea con depleción de células T (13).

5.6. PRINCIPALES SINDROMES CLINICOS A LA INFECCION POR CITOMEGALOVIRUS.

5.6.1. MONOCUCLEOSIS INFECCIOSA

Mononucleosis infecciosa es la presentación clínica más frecuente en la infección sintomática por CMV en personas inmunocompetentes. La clásica mononucleosis es una enfermedad caracterizada por fiebre, astenia, faringitis, adenopatía con mayor frecuencia cervicales y hepatitis. Son frecuentes las manifestaciones dermatológicas con rash de diversas morfologías y al igual que con el virus de Epstein Barr (VEB) puede ocurrir y está relacionado con la toma de antibióticos betalactámicos. La presencia de linfocitosis con un aumento mayor al 10% en linfocitos atípicos es característica, aunque no todos la presentan. Además, puede presentarse trombocitopenia, elevación de transaminasas y anemia leve o moderada. Siendo este síndrome más común en infecciones causadas por el virus de Epstein Barr y es similar el síndrome clínico se puede diferenciar en algunos rasgos como: en el síndrome mononucleosis por CMV va a predominar los síntomas sistémicos y la fiebre. Los signos de aumento de tamaño ganglionar y la esplenomegalia son menos comunes que los vistos con VEB. A diferencia del VEB, el CMV pocas veces causa faringoamigdalitis exudativa. Y en los adultos con mononucleosis por CMV suelen tener mayor edad que aquellos con infección por VEB.

4.6.1.1 DIAGNOSTICO

El diagnóstico se debe plantearse en aquellos casos donde ya se haya descartado una infección por VEB. El estudio serológico tiene el inconveniente de requerir muestras pareadas para demostrar una seroconversión y está limitado por la persistencia prolongada de anticuerpos IgM CMV luego de la infección inicial que impide establecer la antigüedad de la infección. La detección de antígenos virales en leucocitos mononucleares mediante anticuerpos monoclonales dirigidos a antígenos precoces (antigenemia), ofrece la ventaja de un diagnóstico de 1 a 2 días, aunque a un costo elevado. La sensibilidad y especificidad de este examen ha superado el 90% en algunas evaluaciones (26).

El cultivo o aislamiento viral tiene el inconveniente de una espera prolongada siendo hasta 6 semanas y la necesidad de laboratorio de acceso restringido. Hay técnicas que han sido modificadas como la de Shell vial culture que permiten la identificación en plazos menores. Sin embargo. La sensibilidad reportada de esta técnica es muy baja siendo menor al 30% (27).

La amplificación génica de fragmentos de ADN de CMV mediante la reacción de polimerasa en cadena (PCR) tiene una alta sensibilidad para la detección de este agente durante el primer mes de evolución, pero tiene el inconveniente de la persistencia de resultados positivos en el tiempo siendo aproximadamente un 20% a los 6 meses, lo que disminuye su valor predictor positivo(27).

La mejor aproximación para el reconocimiento de paciente con MI asociada a CMV, aun no se encuentra bien delineada en casos ambulatorios. Por ahora el de mayor rendimiento, disponibilidad y rapidez es el estudio de antigenemia, siempre cuando existe un cuadro clínico sugerente asociado a resultados positivos para este examen o un estudio.

5.6.2. INFECCION CONGENITA

El CMV es el principal agente de infección congénita y la primera causa de hipoacusia neuro-sensorial (HNS) no genética y al igual de retardo mental (RM) adquirido en la infancia. Pese a lo anterior, la hipoacusia neuro-sensorial congénita sin otras anomalías clínicas, rara vez se diagnostica como relacionada con el CMV en la infancia. Es incluso más frecuente que la mayoría de los defectos de nacimiento como el síndrome de Down y espina bífida, y de las condiciones congénitas que son evaluadas en el tamizaje en RN, realizados tanto en Estados Unidos y Europa (28). Por lo cual se convirtió, en la causa más común de infección congénita afectando a 0,5-2 % de todos los RN.

En estudios prospectivos en la cual se concentra en mujeres embarazadas indican que la tasa de adquisición de CMV es aproximadamente el 2% anual en el nivel socioeconómico (NSE) medio-alto y el 6% en los NSE más bajos (29). En Chile la prevalencia materna de CMV era alrededor del 98 %, en la actualidad es de un aproximado del 90 % en mujeres embarazadas con un nivel bajo socio económico y de un 50 % en un nivel socioeconómico alto.

La infección materna al feto ya se ha demostrado, tanto como en la primoinfección, como en la reinfección o reactivación, siendo en la primera es alrededor de un 30-40 % y en la segunda tan solo un 2 % (30). La seroprevalencia es alta tanto en niveles socioeconómicos altos como bajo, por lo cual la incidencia de la infección congénita por CMV es alta. Sin embargo, los problemas neurológicos y el resultado de la enfermedad fetal más grave son más comunes después de la infección primaria materna, lo que pasa habitualmente en poblaciones con mayor seroprevalencia. El riesgo de transmisión vertical

por CMV se incrementa con el avance gestacional, pero el riesgo de complicaciones fetales y/o neonatales es inversamente proporcional a la edad gestacional de la infección (9).

De los niños infectados congénitamente entre el 10 al 15 % son sintomáticos, de estos el 35 % tiene hipoacusia neurosensorial, hasta dos tercios tiene déficits neurológicos y el 4 % muere durante el periodo neonatal (31). Los niños infectados con CMV desarrollan en 90 a un 95 % de los casos, alguna secuela neurológica a largo plazo: hipoacusia neurosensorial un 58%, retardo mental un 55%, parálisis cerebral 12% y defectos visuales 22 % entre otros (32). Al igual que los niños asintomáticos que bordea el 90 % desarrollan hipoacusia neurosensorial un 6-23 %, microcefalia un 2%, retardo mental 4% y coriorretinitis un 2,5%, durante los primeros dos años de vida siendo un 17-23%, en ello la pérdida de audición es progresiva en 50%, bilateral en 50% y de aparición tardía puede manifestarse hasta 6-7 años de edad (33).

En el sistema nervioso central (SNC) existe un compromiso que se asocia a pérdidas progresivas de la audición, parálisis cerebral, alteraciones visuales y epilepsia, porcentajes no muy bien definidos. Una de las cosas más vulnerables en el feto es su cerebro y con más probabilidad a tener lesiones por causa del CMV a raíz de la citotoxicidad directa, inflamación y activación de las células de la microglía, siendo uno de los rasgos más característicos de la infección por CMV la ecogenicidad periventricular que evoluciona posteriormente a quistes del cuerno occipital(30). La causa del retraso de desarrollo psicomotor (RDSM) se entiende que se debe a la sensibilidad de las células del SNC en crecimiento por los efectos apoptóticos y líticos del CMV, llevando a un daño estructural que puede o no ser visible en estudios de neuroimagen (32). En la infección por CMV la hipoacusia neurosensorial, se debería a un daño coclear y del sistema vestibular, secundario a la replicación viral y respuesta inmune a la infección. La HNS puede presentarse al momento del parto o en forma tardía, y su gravedad varía desde pérdida de la audición unilateral a frecuentes la progresión y la fluctuación de la enfermedad. Debido a que la HNS es la secuela más frecuente de la infección congénita por CMV, representa un 25% de todos los casos de sordera infantil en E.U.A, resultando en la mayor causa de discapacidad

pediátrica a largo plazo, siendo su temprana identificación un gran factor debido a lo potencialmente tratable de la HNS (34).

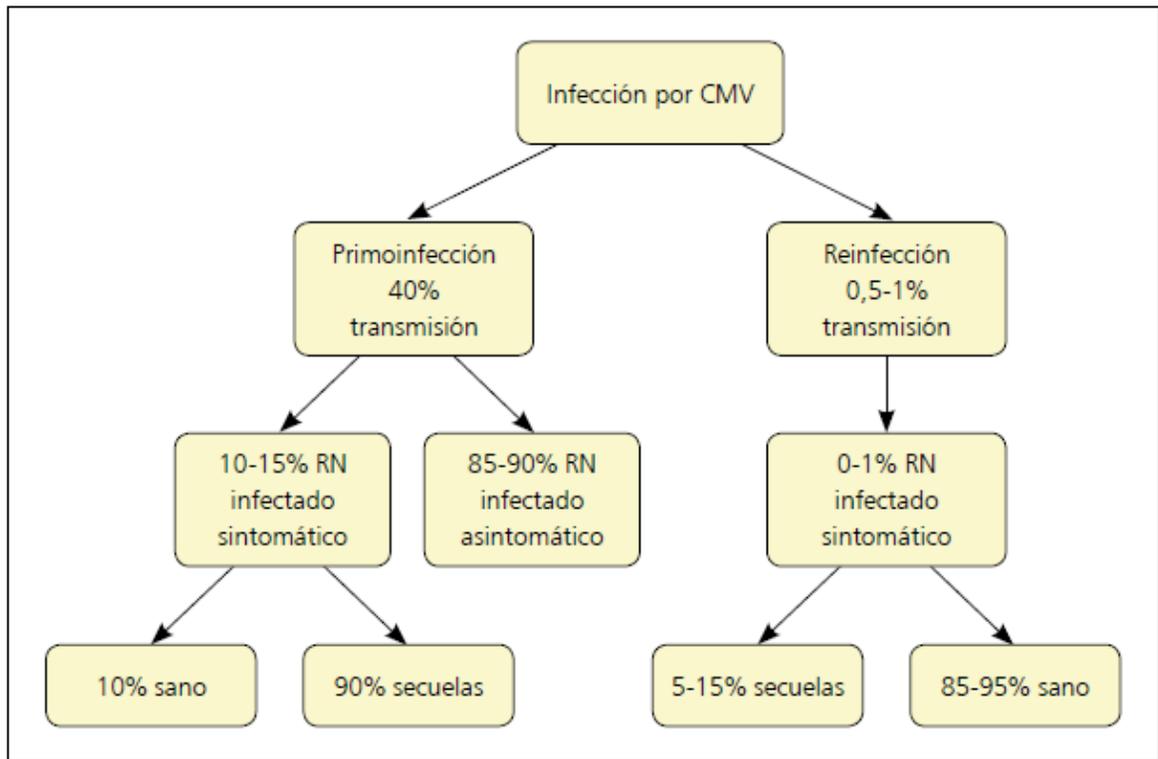


Figura 2: Riesgo de infección congénita por citomegalovirus en la mujer embarazada. Reproducción de: D'E: super: congenital cytomegalovirus infection: An obstetrician's point of view. Clin Infect dis 2013; 57 (s4): S171-3

4.6.2.1 DIAGNOSTICO

En la mujer embarazada no existe consenso en que se realice un tamizaje para la detección del CMV debido a la falta de terapia que haya demostrado efectividad en la prevención de la infección congénita, en muchos países europeos en caso de infección demostrada se ofrece el aborto terapéutico (17).

En el feto debido que comienza a excretar orina al líquido amniótico a partir de la semana 19 aproximadamente, se recomienda a partir de la semana 21 de gestación realizar los estudios correspondientes, el cultivo viral del líquido amniótico presenta muchos falsos negativos por lo cual se recomienda realizar una PCR la cual sería mejor método de diagnóstico con una sensibilidad del 90-98% y especificidad del 92-98%(17, 35).

El diagnóstico se realiza con la detección de CMV en cultivos acelerados (*shell vial*) de muestras de orina y saliva ya que éstas presentan altas y constantes concentraciones de CMV. Las muestras deben ser obtenidas durante las primeras dos o tres semanas de vida(36), debido a que, la excreción viral después de ese plazo puede reflejar una infección adquirida en forma postnatal (canal del parto o leche materna). En los últimos años, los métodos de detección rápida como la PCR, han demostrado ser extremadamente sensibles en diferentes muestras(13). Otro estudio más reciente realizó la detección de CMV mediante PCR en saliva en casi 35 mil RN, comparando esta técnica con cultivo para CMV en saliva y orina. Este estudio prospectivo determinó que la utilización de PCR en tiempo real en muestras de saliva líquida y seca logró una sensibilidad > 97% y especificidad 99,9% al compararla con muestras de orina(37).

Como parte complementaria de la evaluación general del paciente, se deben incluir algunos exámenes de laboratorio como: recuento hematológico, pruebas hepáticas, función renal y PCR cuantitativa en sangre. En algunos países, sobre todo europeos, se estudia el LCR con el fin de verificar alteraciones en el análisis citoquímico y la replicación viral mediante PCR cuantitativa de CMV(38)

5.6.3. INFECCION EN INMUNODEPRIMIDOS.

En este grupo se pueden dar tanto infecciones primarias como recurrentes. El grado de inmunosupresión en estos pacientes está directamente relacionado con la gravedad de la infección por CMV. Los pacientes que tengan un recuento de linfocitos CD4+ muy bajo presentaran cuadros más graves. Lo más frecuentes es que se presente solo con fiebre, que se resuelve en pocos días. Cuando esta va acompañada de leucopenia y viremia se le conoce como síndrome por CMV. El espectro de patologías graves por CMV varía en función del tipo de paciente. Así, la neumonitis se da principalmente en TPH, la retinitis y encefalopatía en pacientes VIH y la fiebre con o sin hepatitis en TOS (16).

Más del 90 % de los adultos chilenos portadores del VIH está infectado con CMV(19). Este virus persiste de forma latente de por vida en el individuo, por lo que se puede reactivar, en especial cuando la respuesta inmune celular está disminuida, por lo que constituye una complicación infecciosa y de muerte frecuente en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), aun estando en la época de terapia antirretroviral (TARV) (20). Como ya se mencionó anteriormente, cuando existe un recuento de leucocitos bajo es más grave la infección, con menos de 50-100 linfocitos T helper CD4+/mm³ (39), entre las cuales incluye rinitis que es la manifestación única más común, representa el 85% de los casos de enfermedad por CMV y es indicadora de SIDA (39). La enfermedad gastrointestinal es la segunda con más frecuencia representando el 15% de las enfermedades por CMV, y puede afectar todo el tracto digestivo. La neumonía es menos frecuente y el cuadro clínico es inespecífico (20). Aunque la infección por VIH está dentro del plan estatal de garantías explícitas de salud GES, y que la mayoría de los 40.000 chilenos estimados como portadores del VIH está infectado con CMV, las guías clínicas nacionales no incluyen métodos diagnósticos de enfermedad citomegalica.

4.6.3.1 DIAGNOSTICO

El diagnóstico específico, solo las técnicas de laboratorio que demuestran infección activa pueden confirmar la enfermedad, incluyendo el aislamiento viral rápido (AVR), la antigenemia o la cuantificación de la carga viral en una RT-PCR(40). El AVR combina el cultivo celular y la detección de antígenos virales por inmunofluorescencia (IF) alcanzando una especificidad superior a 99%. Aunque es el método de referencia, su sensibilidad es baja y varía según el paciente, el tipo y condiciones de la muestra estudiada(41).

La escasez de laboratorios nacionales con cultivos celulares y la necesidad de preservar la capacidad del virus de infectar mediante el transporte de la muestra rápidamente y en frío al laboratorio limitan su uso. La técnica más utilizada en Chile para el diagnóstico de enfermedad por CMV es la antigenemia, método rápido que detecta la proteína pp65 del tegumento viral en leucocitos polimorfonucleares (LPMN) de sangre periférica mediante IF indirecta(42). Su interpretación depende del observador y su positividad disminuye cuando la muestra de sangre es procesada después de cinco horas desde su obtención y en pacientes leucopénicos ($< 100 \text{ LT CD4 mm}^3$)(41).

La RT-PCR cuantitativa es una técnica rápida; su sensibilidad y especificidad varían según la condición del paciente y la técnica de referencia que se utilice, entre 61-100% y 80-99%, respectivamente. Altas cargas sistémicas de CMV en portadores de VIH se han asociado con enfermedad; sin embargo, aún no se ha establecido un valor de corte predictor universal, variando entre 2.645 y $1,6 \times 10^5$ copias/ml según el protocolo aplicado, el tipo de muestra y el paciente estudiado(43).

5.6.4. INFECCION EN TRASPLANTE DE ORGANOS SOLIDOS.

El trasplante (Tx) de órgano sólido ha aumentado notablemente su frecuencia durante los últimos años en el Hospital Luis Calvo Mackenna (HLCM), con alrededor de 30 procedimientos anuales. Esta evolución ha traído aparejado un incremento en las patologías propias del paciente inmunosuprimido. Las infecciones, a consecuencia de la inmunosupresión, constituyen una de las principales complicaciones médicas, siendo citomegalovirus (CMV) el agente oportunista más frecuente en estos pacientes(44). En los individuos con Tx de órgano sólido sin profilaxis antiviral la infección por CMV generalmente se manifiesta durante los primeros seis meses desde la cirugía del Tx. La fuente de infección es, alternativamente, el traspaso de células infectadas con virus latente desde un donante sero-positivo (infección primaria) o la reactivación de virus presente en el hospedero (infección secundaria). La replicación viral en ambos casos, es favorecida por la inmunosupresión y por la presencia de mediadores bioquímicos (FNT- α , prostaglandinas y catecolaminas) que se liberan en situaciones clínicas propias de los pacientes sometidos a Tx, tales como eventos de rechazo agudo, infecciones, sepsis, falla hepática fulminante y trombosis venosas y arteriales(45).

Según la situación serológica antes del trasplante permite identificar a la población con mayor riesgo de desarrollar enfermedad por CMV. La situación de mayor riesgo se produce en los receptores de trasplante de órganos sólidos (TOS) seronegativos (R-) en los que se trasplanta un órgano de un donante seropositivo (D+) para CMV (R-/D+). En un receptor seropositivo (R+) para CMV se puede reactivarla infección previa o bien reinfectarse con CMV del donante seropositivo (D+), aunque el riesgo de desarrollo de enfermedad es menor que en el R- (22).

El CMV es la causa más común de enfermedad viral en TOS durante los primeros 6 meses postrasplante, periodo en el que se alcanza la máxima incidencia. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son fiebre, malestar, artralgias, leucopenia y exantema macular. Algunos pacientes desarrollan enfermedades más graves como neumonitis, úlceras gastrointestinales e insuficiencia hepática (22).

5.6.4.1. DIAGNOSTICO

El ensayo QuantiFERON®-CMV mide los valores de IFN- γ producidos por los linfocitos T CD8+ cuando se estimulan in vitro con antígenos de CMV41. QuantiFERON®-CMV presenta la desventaja de que solo evalúa la inmunidad mediada por linfocitos T CD8+ y no CD4+. Según los resultados publicados recientemente de un estudio de cohortes prospectivo en pacientes TOS de alto riesgo para el desarrollo de ECMV tardía (D+/R-), el ensayo QuantiFERON®-CMV permitiría identificar a los que tienen bajo (QuantiFERON®-CMV positivos), medio (QuantiFERON®-CMV negativos) o alto (QuantiFERON®-CMV indeterminados) riesgo de desarrollar EMCV. Podría plantearse retirar el antiviral profiláctico en los pacientes con resultado positivo de QuantiFERON®-CMV. Los pacientes con resultados negativos e indeterminados se podrían beneficiar de una profilaxis más prolongada o una vigilancia más estrecha(46).

5.6.5. INFECCION EN TRASPLANTADOS DE PRECURSORES HEMATOPOYETICOS.

En trasplantedo de precursores hematopoyéticos (TPH) como en TOS, la infección se puede dar por reactivación del virus del propio receptor trasplantedo. Si el donante es D+ el riesgo a desarrollar la enfermedad es menor, ya que la inmunidad que se transfiere al receptor de medula ósea con depleción de células T. posiblemente, en este proceso de depleción se eliminan las células específicas frente a CMV y se dejen intactas las otras células del sistema inmune, siendo capaces de seguir funcionando en el receptor y además confiriéndole una inmunidad frente al CMV.

Las formas clínicas que puede adoptar la infección por CMV van desde un síndrome febril a enfermedad multiorgánica, neumonía, hepatitis, gastroenteritis y, con menor frecuencia, compromiso de la retina y encéfalo. Asimismo, se puede presentar en forma precoz o tardía (antes/después de los 100 días post trasplante). El mecanismo patogénico de la infección por CMV también produce efectos indirectos a través de la interacción inmunológica con el hospedero, mediante la expresión de HLA y citoquinas que favorecen las infecciones bacterianas y fúngicas. Su asociación y similitud sintomática con la EICH, tanto aguda como crónica, hace difícil el diagnóstico y como consecuencia la decisión del tratamiento adecuado(47).

4.6.5.1 DIAGNOSTICO

La prueba de antigenemia se basa en el empleo de anticuerpos monoclonales para detectar la proteína viral del tegumento *pp65*, producto del gen *UL83*, que es el antígeno viral mayoritario presente en leucocitos de sangre periférica durante la infección por CMV. En esta técnica se separa la capa leucocitaria de sangre completa anticoagulada. Un número determinado de leucocitos (habitualmente 100.000) se deposita sobre un portaobjetos con ayuda de citocentrífuga y se tiñen con anticuerpos monoclonales murinos frente a la proteína *pp65*. Se han utilizado técnicas inmunoenzimáticas o de inmunofluorescencia para detectar antígeno *pp65* en leucocitos de sangre periférica. La presencia de al menos un núcleo positivo en la prueba de antigenemia es indicativa de infección. Para la sospecha de ECMV, en el TOS de R+ se toma el recuento umbral de 10 células positivas/100.000 leucocitos, y en TPH y TOS de R- se considera un riesgo elevado de ECMV a partir de 1 célula/100.000(48). Estos criterios son la base para el control de la infección mediante terapia anticipada. A pesar de ser una técnica relativamente sencilla y muy estandarizada para el seguimiento y manejo de la infección por CMV en trasplantados, la labilidad de la muestra de sangre, que debe ser procesada en pocas horas, la deficiente interpretación de esta en pacientes neutropénicos, y la mayor sencillez y grado de automatización de las técnicas moleculares cuantitativas recientes, que además no están sujetas a los inconvenientes de la antigenemia, han obligado a muchos laboratorios a sustituir las clásicas pruebas de antigenemia por la ADNemia para el control de la infección por CMV en el paciente trasplantado(42)

5.7. PREVENCIÓN

Aun no hay suficiente evidencia para recomendar una medida en específica para una mujer embarazada para prevenir la transmisión de CMV al feto ni las secuelas de la infección congénita. La educación y el cambio de hábitos en el cual cuenta con una mayor higiene de manos, pueden reducir el número de mujeres con infección CMV durante el embarazo (49).

En trasplantados existen 2 estrategias básicas para prevenir la enfermedad por CMV, una es la profilaxis universal y la otra una terapia anticipada con monitorización de la viremia de CMV en el receptor, la profilaxis universal es con ganciclovir, valganciclovir o aciclovir en TOS reduce el riesgo de mortalidad y enfermedad por CMV (50). En la terapia anticipada reduce significativamente el riesgo de enfermedad por CMV cuando este se compara con otras técnicas o tratamiento de la enfermedad sintomática. Sin embargo, cuando se comparan las dos estrategias no existen diferencias significativas en cuanto al riesgo de enfermedad por CMV ni mortalidad global. Las únicas diferencias que se han observado son en la leucopenia, que es mucho menos frecuente con la terapia anticipada(51).

En estos últimos tiempos se han publicado algunos ensayos clínicos con vacunas de subunidades proteicas del virus, así como algunas vacunas de ADN, las cuales expresan diferentes péptidos virales, frente al CMV, los cuales han tenido una eficacia variable y parcial, y estos han sido puesto a prueba en diferentes grupos de la población, tanto en sujetos sanos seronegativos, otros que son candidatos a TOS, receptores de TPH y en mujeres en edad de gestación que sean jóvenes (52).

Existe la glicoproteína B (gB) que está altamente conservada en toda la familia Herpesviridae y cumplen funciones esenciales y universales, tanto como funciones específicas exclusivas de un virus del herpes en particular, por lo cual esta es esencial para la entrada viral (53). Anticuerpos que se unen a un antígeno e inhiben su función normal son destruir necesariamente el patógeno, estos están dirigidos a gB neutralizando y bloqueando eficazmente la infección por CMV in vitro. Estudios contemplaron que la mayoría entre un 40-70 % de la actividad neutralizante del suero contra CMV in vivo se dirige hacia gB (54). Todo esto se basó en la neutralización de la infección por fibroblastos en gran medida con cepas de laboratorio, mientras que ahora se sabe que complejos adicionales realizan funciones específicas tipo celular en la entrada, como el complejo pentámero en células no fibroblásticas (55). Aun así, el papel de gB en la entrada a todos los tipos de células retiene esta proteína como un objeto atractivo para la vacunación. gB como un componente de vacuna atractivo proviene de estudios con animales que muestran que una vacuna recombinante gB disminuyo la tasa de transmisión del virus en roedores (cobayas preñadas) y la mortalidad entre las crías recién nacidas. En humanos, la vacuna gB con adyuvante MF59 demostró ser segura e inmunogénica, reduciendo la infección primaria en mujeres adultas (50%) en niñas adolescentes (42%) y parcialmente controló la viremia en receptores TOS (56, 57).

5.8. TRATAMIENTO

Hace varios años, el Grupo Colaborativo Antiviral estableció que el tratamiento por seis semanas con ganciclovir intravenoso (6 mg/kg/dosis cada 12 h), mostró una clara mejoría en el *outcome* de audición total a los seis meses, no evidenciándose deterioro alguno de la audición, en comparación al grupo control, que tuvo deterioro de 41% de la audición a los seis meses, lo cual fue estadísticamente significativo ($p < 0,01$). Al año de edad, 21% de los que recibieron ganciclovir tenían deterioro de la audición en el mejor oído, en comparación con 68% de los controles, siendo esto también significativo ($p < 0,01$). En lo que respecta al desarrollo neurológico los niños con CMV congénito sintomático con compromiso del SNC, que reciben la terapia con ganciclovir endovenoso, tienen menos retraso en el desarrollo a los seis y 12 meses, en comparación con los niños no tratados ($p = 0,02$ y $0,007$, respectivamente), siendo más marcado a los 12 meses(58).

En trasplantes de órganos sólidos la profilaxis universal se inicia alrededor de 10 días post-trasplante y su duración, si bien los plazos definitivos son aún un punto de debate, es de 3 a 6 meses. La extensión de los plazos se ha privilegiado en los pacientes con alto riesgo de enfermedad por CMV, en especial los R(-) con D (+), en segundo lugar los R(+) con D(+) o D (-) en especial si éstos son sometidos a terapia inmunosupresora agresiva como el uso de anticuerpos anti-linfocitarios, y a los receptores de trasplante de pulmón e intestino. La principal ventaja de la profilaxis universal es la reducción de la enfermedad por CMV y su principal desventaja la enfermedad tardía por CMV en valores que oscilan globalmente entre 18 y 30%(59). La enfermedad por CMV de inicio tardío representa el problema más importante asociado a la profilaxis universal con ganciclovir o valganciclovir y se define como la enfermedad que aparece después de terminar la profilaxis, usualmente

entre el tercero y sexto mes o incluso años más tarde. La incidencia de enfermedad tardía por CMV en el binomio D(+) R(-), que recibe tres meses de profilaxis, es de 17 a 37%(48).

En pacientes VIH+ lo más común en la administración de antiviral ganciclovir, presentando una buena evolución en un comienzo llegando al 60%, pero una rápida progresión y alta mortalidad en pacientes con SIDA(60). Por lo cual se han buscado mejores fármacos para un tratamiento más efectivo, Valganciclovir clorhidrato, un profármaco de ganciclovir, es utilizado con éxito para combatir el CMV. Su biodisponibilidad es 10 veces mayor que la del ganciclovir oral. Valganciclovir se metaboliza rápida y extensamente a ganciclovir, un derivado sintético de guanina que inhibe la ADNpolimerasa del CMV, tras convertirse en su forma trifosfato mediante fosforilación intracelular(61).

6. CONCLUSION

El CMV pertenece a la familia de Herpesviridae, que en su estructura se compone desde el interior hacia el exterior de esta forma: con una nucleocápside con el ADN de doble cadena lineal contenido dentro de una cápside proteica compuesta por múltiples capsómeros dispuestos en una matriz icosapentahédrica, le sigue el tegumento, en donde se encuentran las fosfoproteínas y una envoltura lipídica en la que se insertan glucoproteínas, los que median la entrada del virus a la célula(9).

La infección por CMV genera la formación de anticuerpos específicos IgM, IgG e IgA. Donde los IgM persisten entre 2-8 meses, los IgG pueden perdurar de por vida y los IgA pueden ser detectables hasta 1 años post infección. La inmunidad celular es crucial debido a que las principales dianas de los linfocitos son las proteínas virales *pp65*.

A nivel epidemiológico la tendencia mundial se correlaciona con la chilena, en donde se puede observar que aproximadamente el 90% de la población ya a sido infectada por el virus y que casi todos los pacientes negativos para esta edad, sufre su primera infección durante la edad adulta temprana.

Y en cuanto a la prevención como en el tratamiento es por medio de los antivirales, siendo la profilaxis universal el ganciclovir, valganciclovir o aciclovir. Y aun se están generando nuevos estudios con ensayos de algunas vacunas de ADN.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Fernández EJ, Auyanet I, Guerra R, Pérez MA, Bosch E, Ramírez A, et al. [Primary cytomegalovirus infection causing a kidney transplant patient to develop cryoagglutinins and cryoglobulins]. *Nefrología*. 2010;30(2):267-8.
2. Bascones-Martínez A, Pousa-Castro X. Herpesvirus. *Avances en Odontoestomatología*. 2011;27:11-24.
3. Quereda C, Corral I, Laguna F, Valencia ME, Tenorio A, Echeverría JE, et al. Diagnostic utility of a multiplex herpesvirus PCR assay performed with cerebrospinal fluid from human immunodeficiency virus-infected patients with neurological disorders. *J Clin Microbiol*. 2000;38(8):3061-7.
4. Duff P. Cytomegalovirus infection in pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 1994;2(3):146-52.
5. Stagno S, Reynolds DW, Pass RF, Alford CA. Breast milk and the risk of cytomegalovirus infection. *N Engl J Med*. 1980;302(19):1073-6.
6. Hutto C, Little EA, Ricks R, Lee JD, Pass RF. Isolation of cytomegalovirus from toys and hands in a day care center. *J Infect Dis*. 1986;154(3):527-30.
7. Grundy JE, Lui SF, Super M, Berry NJ, Sweny P, Fernando ON, et al. Symptomatic cytomegalovirus infection in seropositive kidney recipients: reinfection with donor virus rather than reactivation of recipient virus. *Lancet*. 1988;2(8603):132-5.
8. Ho M. The history of cytomegalovirus and its diseases. *Med Microbiol Immunol*. 2008;197(2):65-73.
9. Revello MG, Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15(4):680-715.
10. Renzette N, Bhattacharjee B, Jensen JD, Gibson L, Kowalik TF. Extensive genome-wide variability of human cytomegalovirus in congenitally infected infants. *PLoS Pathog*. 2011;7(5):e1001344.
11. Dolan A, Cunningham C, Hector RD, Hassan-Walker AF, Lee L, Addison C, et al. Genetic content of wild-type human cytomegalovirus. *J Gen Virol*. 2004;85(Pt 5):1301-12.
12. Salahuddin SZ, Ablashi DV, Markham PD, Josephs SF, Sturzenegger S, Kaplan M, et al. Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. *Science*. 1986;234(4776):596-601.
13. Griffiths P, Baraniak I, Reeves M. The pathogenesis of human cytomegalovirus. *J Pathol*. 2015;235(2):288-97.
14. Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, Boppana SB, Gupta RK. The "silent" global burden of congenital cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26(1):86-102.
15. Cheeran MC, Lokensgard JR, Schleiss MR. Neuropathogenesis of congenital cytomegalovirus infection: disease mechanisms and prospects for intervention. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22(1):99-126, Table of Contents.

16. Yamamoto C M, Prado D P, Wilhelm B J, Bradford R, Lira P F, Insunza F A, et al. ALTA PREVALENCIA DE IGG ANTI CITOMEGALOVIRUS EN 583 EMBARAZOS: HOSPITAL PADRE HURTADO. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*. 2009;74:102-6.
17. Cofre F, Delpiano L, Labraña Y, Reyes A, Sandoval A, Izquierdo G. Síndrome de TORCH: enfoque racional del diagnóstico y tratamiento pre y post natal. Recomendaciones del Comité Consultivo de Infecciones Neonatales Sociedad Chilena de Infectología, 2016. *Revista chilena de infectología*. 2016;33:191-216.
18. Ferrés M, Nervi B, Ramírez P. Profilaxis de citomegalovirus en niños y adultos sometidos a trasplante de órganos sólidos y de precursores hematopoyéticos. *Revista chilena de infectología*. 2012;29:23-8.
19. Luchsinger V, Luzoro A, Martínez MJ. [High seroprevalence of cytomegalovirus, herpes simplex type 1 virus and Epstein Barr virus infection among human immunodeficiency virus-infected adults]. *Rev Med Chil*. 2010;138(7):809-14.
20. Steininger C. Clinical relevance of cytomegalovirus infection in patients with disorders of the immune system. *Clin Microbiol Infect*. 2007;13(10):953-63.
21. Abarca K VP, Zamorano J. Seroprevalencia de citomegalovirus y *Toxoplasma gondii* en sujetos sanos menores de 30 años en Santiago, Chile. 1997; 125:[531-8 pp.].
22. Das S, Krithiga GS, Gopalakrishnan S. Detection of human herpes viruses in patients with chronic and aggressive periodontitis and relationship between viruses and clinical parameters. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2012;16(2):203-9.
23. Cranmer LD, Clark CL, Morello CS, Farrell HE, Rawlinson WD, Spector DH. Identification, analysis, and evolutionary relationships of the putative murine cytomegalovirus homologs of the human cytomegalovirus UL82 (pp71) and UL83 (pp65) matrix phosphoproteins. *J Virol*. 1996;70(11):7929-39.
24. Gail J Demmler-Harrison M. Cytomegalovirus infection and disease in newborns, infants, children and adolescents. 2014. In: Literature review [Internet]. Uptodate: 2014. Morven. 090535; [1].
25. Roback JD. CMV and blood transfusions. *Rev Med Virol*. 2002;12(4):211-9.
26. Lesprit P, Scieux C, Lemann M, Carbonelle E, Modai J, Molina J-M. Use of the Cytomegalovirus (CMV) Antigenemia Assay for the Rapid Diagnosis of Primary CMV Infection in Hospitalized Adults. *Clinical Infectious Diseases*. 1998;26(3):646-50.
27. Revello MG, Zavattoni M, Sarasini A, Percivalle E, Simoncini L, Gerna G. Human Cytomegalovirus in Blood of Immunocompetent Persons during Primary Infection: Prognostic Implications for Pregnancy. *The Journal of Infectious Diseases*. 1998;177(5):1170-5.
28. Bialas KM, Swamy GK, Permar SR. Perinatal cytomegalovirus and varicella zoster virus infections: epidemiology, prevention, and treatment. *Clin Perinatol*. 2015;42(1):61-75, viii.
29. Yow MD, White NH, Taber LH, Frank AL, Gruber WC, May RA, et al. Acquisition of cytomegalovirus infection from birth to 10 years: A longitudinal serologic study. *The Journal of Pediatrics*. 1987;110(1):37-42.
30. Pass RF, Arav-Boger R. Maternal and fetal cytomegalovirus infection: diagnosis, management, and prevention. *F1000Res*. 2018;7:255.
31. Nassetta L, Kimberlin D, Whitley R. Treatment of congenital cytomegalovirus infection: implications for future therapeutic strategies. *J Antimicrob Chemother*. 2009;63(5):862-7.
32. Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, Ahmed A, Arav-Boger R, Michaels MG, et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med*. 2015;372(10):933-43.

33. Demmler GJ, Buffone GJ, Schimbor CM, May RA. Detection of cytomegalovirus in urine from newborns by using polymerase chain reaction DNA amplification. *J Infect Dis.* 1988;158(6):1177-84.
34. Hamilton ST, van Zuylen W, Shand A, Scott GM, Naing Z, Hall B, et al. Prevention of congenital cytomegalovirus complications by maternal and neonatal treatments: a systematic review. *Rev Med Virol.* 2014;24(6):420-33.
35. Nishida K, Morioka I, Nakamachi Y, Kobayashi Y, Imanishi T, Kawano S, et al. Neurological outcomes in symptomatic congenital cytomegalovirus-infected infants after introduction of newborn urine screening and antiviral treatment. *Brain Dev.* 2016;38(2):209-16.
36. Stagno S, Pass RF, Cloud G, Britt WJ, Henderson RE, Walton PD, et al. Primary cytomegalovirus infection in pregnancy. Incidence, transmission to fetus, and clinical outcome. *JAMA.* 1986;256(14):1904-8.
37. Boppana SB, Ross SA, Novak Z, Shimamura M, Tolan RW, Palmer AL, et al. Dried blood spot real-time polymerase chain reaction assays to screen newborns for congenital cytomegalovirus infection. *JAMA.* 2010;303(14):1375-82.
38. Baquero-Artigao F, Pediatría GdedlicpdISEd. [Consensus document from the Spanish Society of Paediatric Infectious Diseases (SEIP) on the diagnosis and treatment of congenital cytomegalovirus infection]. *An Pediatr (Barc).* 2009;71(6):535-47.
39. Gámez SS, Ruiz MP, Navarro Marí JM. Infección por citomegalovirus humano. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* 2014;15-22.
40. Luchsinger V, Vásquez P, Silva M, Bruno MJ, Siches I, Villarroel J, et al. Antigenemia y reacción de polimerasa en cadena en tiempo real en el diagnóstico de enfermedad por citomegalovirus en adultos con virus de inmunodeficiencia adquirida. *Revista chilena de infectología.* 2015;32:664-71.
41. Razonable RR. Management strategies for cytomegalovirus infection and disease in solid organ transplant recipients. *Infect Dis Clin North Am.* 2013;27(2):317-42.
42. Sanbonmatsu S PM, Navarro J M. Infección por citomegalovirus humano Infection by human cytomegalovirus. 1: ELSEVIER; 2014. p. 15-22.
43. Chakraborty A, Mahapatra T, Mahapatra S, Ansari S, Siddhanta S, Banerjee S, et al. Distribution and determinants of cytomegalovirus induced end organ disease/s among people living with HIV/AIDS in a poor resource setting: observation from India. *PLoS One.* 2015;10(2):e0117466.
44. Simon DM, Levin S. Infectious complications of solid organ transplantations. *Infect Dis Clin North Am.* 2001;15(2):521-49.
45. Kutza AST, Muhl E, Hackstein H, Kirchner H, Bein G. High Incidence of Active Cytomegalovirus Infection Among Septic Patients. *Clinical Infectious Diseases.* 1998;26(5):1076-82.
46. Manuel O, Husain S, Kumar D, Zayas C, Mawhorter S, Levi ME, et al. Assessment of cytomegalovirus-specific cell-mediated immunity for the prediction of cytomegalovirus disease in high-risk solid-organ transplant recipients: a multicenter cohort study. *Clin Infect Dis.* 2013;56(6):817-24.
47. Nichols WG, Corey L, Gooley T, Davis C, Boeckh M. High Risk of Death Due to Bacterial and Fungal Infection among Cytomegalovirus (CMV)—Seronegative Recipients of Stem Cell Transplants from Seropositive Donors: Evidence for Indirect Effects of Primary CMV Infection. *The Journal of Infectious Diseases.* 2002;185(3):273-82.
48. 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(7):779-95.

49. Schleiss MR. Cytomegalovirus in the neonate: immune correlates of infection and protection. *Clin Dev Immunol.* 2013;2013:501801.
50. Hodson EM, Ladhani M, Webster AC, Strippoli GF, Craig JC. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(2):CD003774.
51. Owers DS, Webster AC, Strippoli GF, Kable K, Hodson EM. Pre-emptive treatment for cytomegalovirus viraemia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(2):CD005133.
52. Lilja AE, Mason PW. The next generation recombinant human cytomegalovirus vaccine candidates-beyond gB. *Vaccine.* 2012;30(49):6980-90.
53. Isaacson MK, Compton T. Human cytomegalovirus glycoprotein B is required for virus entry and cell-to-cell spread but not for virion attachment, assembly, or egress. *J Virol.* 2009;83(8):3891-903.
54. Britt WJ, Vugler L, Butfiloski EJ, Stephens EB. Cell surface expression of human cytomegalovirus (HCMV) gp55-116 (gB): use of HCMV-recombinant vaccinia virus-infected cells in analysis of the human neutralizing antibody response. *J Virol.* 1990;64(3):1079-85.
55. Vanarsdall AL, Johnson DC. Human cytomegalovirus entry into cells. *Curr Opin Virol.* 2012;2(1):37-42.
56. Bernstein DI, Munoz FM, Callahan ST, Rupp R, Wootton SH, Edwards KM, et al. Safety and efficacy of a cytomegalovirus glycoprotein B (gB) vaccine in adolescent girls: A randomized clinical trial. *Vaccine.* 2016;34(3):313-9.
57. Pass RF. Development and evidence for efficacy of CMV glycoprotein B vaccine with MF59 adjuvant. *J Clin Virol.* 2009;46 Suppl 4:S73-6.
58. Oliver SE, Cloud GA, Sánchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, et al. Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system. *J Clin Virol.* 2009;46 Suppl 4:S22-6.
59. Paya C, Humar A, Dominguez E, Washburn K, Blumberg E, Alexander B, et al. Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2004;4(4):611-20.
60. **Dr. Francisco Valdés Cabrera¹ DCFG¹ DraC. Virginia Capó de la Paz^{II}, Dra. Libet Bosch González^I, Dra. Andrea Menéndez Veitía^I, Dr. Carlos Rivera Keeling^I, Dr. Jesús Serrano Mirabal. *Infeción por citomegalovirus en pacientes VIH/sida.* revista Cubana Hematol Inmunol Hemote²⁰¹⁵.**
61. Colomer MC. tratamiento del citomegalovirus. *ELSEVIER*2003. p. 166-7.