

Reactivación de citomegalovirus en el enfermo grave internado en la Unidad de Terapia Intensiva

Raúl Carrillo Esper*

Servicio de Anestesiología, Hospital Ángeles Pedregal, México, D.F.

Resumen

Citomegalovirus (CMV) es un patógeno frecuente en los humanos que pertenece a la familia de los herpesvirus β . Después de la primoinfección permanece en estado latente. En individuos inmunocompetentes, la respuesta inmune mediada por células previene la reactivación de la infección. Recientemente se ha reconocido que los enfermos graves están en riesgo de reactivación del CMV. Los factores de riesgo asociados a esta reactivación son los procesos infecciosos, sepsis, trauma, transfusiones, cirugía mayor, ventilación mecánica prolongada y uso de vasopresores y esteroides. En la patogénesis de la reactivación están involucradas la inmunodisfunción y el imbalance de mediadores inmunomoduladores, en especial el factor de necrosis tumoral (TNF) y el factor nuclear κ B (NF- κ B). Varios estudios han mostrado una asociación entre la reactivación de CMV en el enfermo grave inmunocompetente y un mal pronóstico. Se requieren estudios para identificar el subgrupo de enfermos de mayor riesgo y para evaluar el papel de los agentes antivirales, ya sea en forma profiláctica o terapéutica, en los patrones evolutivos de los enfermos en los que se presenta la reactivación.

PALABRAS CLAVE: Citomegalovirus. Reactivación. Enfermo grave.

Abstract

Cytomegalovirus (CMV) is a β herpesvirus and a significant human pathogen. After primary infection establishes life long latency. In immunocompetent individuals cell-mediated host immune responses prevent the development of overt CMV disease. It has increasingly come to be recognized that critically ill patients are at risk for CMV reactivation from the latency. The risk factors associated to CMV reactivation in the critically ill are infection, sepsis, trauma, transfusions, major surgery, prolonged mechanical ventilation, steroids and vasopressors. In the pathogenesis are involved immunodysfunction and imbalance in immunomodulatory mediators principally tumor necrosis factor (TNF) and nuclear factor κ B (NF- κ B). Several studies have shown an association between CMV reactivation in immunocompetent critically ill patients and poor clinical outcomes. Further studies are warranted to identify subsets of patients who are at risk of developing CMV reactivation and to determine the role of antiviral agents on clinically outcomes in critically ill patients.

KEY WORDS: Cytomegalovirus. Reactivation. Critically ill patient.

Citomegalovirus es un herpesvirus con una seroprevalencia del 50 al 90% en la población general. La mayoría de las primoinfecciones son asintomáticas,

y posterior a esta, el virus pasa a una fase latente en el sujeto inmunocompetente. La latencia viral se define como la persistencia del genoma viral en ausencia de la producción de viriones infectantes, pero con la capacidad de que este se reactive en presencia de estímulos específicos, en especial la inmunosupresión o ante una respuesta inflamatoria intensa. Mediante técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

Correspondencia:

*Raúl Carrillo Esper

Servicio de Anestesiología

Hospital Ángeles Pedregal

Camino a Santa Teresa, 1055

Col. Héroes de Padierna. C.P. 10700, México, D.F.

E-mail: rcarrillo@medicasur.org.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 24-01-2011

Fecha de aceptación: 28-01-2011

altamente sensible, se ha demostrado que las células portadoras del ADN viral son los leucocitos de sangre periférica, en especial monocitos, linfocitos T y B, células CD34+, progenitores mieloides de la médula ósea y macrófagos^{1,2}.

Para evadir su reconocimiento y destrucción por el sistema inmune y mantenerse en fase de latencia, CMV ha desarrollado diferentes estrategias, como son la expresión de proteínas que tienen la función de actuar como receptores acoplados de G (GCR). El virus utiliza estas proteínas para neutralizar diferentes quimiocinas que inhiben el reclutamiento de células del sistema inmune a tejidos infectados, la expresión de la clase I complejo mayor de histocompatibilidad por US2, US3, US6 y US11, la capacidad de células asesinas naturales para la destrucción de células infectadas con CMV por UL 18, la expresión de la clase II del complejo mayor de histocompatibilidad por US2 y la transducción de interferón α (IFN- α) a través de la vía Jak/Stat³⁻⁵.

La reactivación de CMV es secundaria a desequilibrio inmunológico y está en relación directa a la intensidad de la respuesta inflamatoria. IFN- α y el TNF son citocinas con actividad antiviral, sin embargo, también son fundamentales para la reactivación de CMV en células de línea mieloide y macrófagos. De esta manera el CMV aprovecha la reactividad inmune como nicho para su replicación, como se demostró en un modelo murino de reactivación, patogenicidad y replicación. El IFN- γ , a diferencia del IFN- α , inhibe la reactivación de CMV y disminuye la mortalidad⁶⁻⁹. Una vez iniciada su reactivación, CMV induce inmunosupresión, que se manifiesta con leucopenia, disminución de la respuesta linfocitaria a mitógenos y de la actividad citotóxica de linfocitos T y disminución en la síntesis de interleucina 1 (IL-1). De manera dual, CMV induce una mayor síntesis de TNF- α , que perpetúa la inflamación y la replicación de CMV¹⁰⁻¹².

Reactivación de citomegalovirus en el enfermo grave

En la mayoría de las unidades de terapia intensiva (UTI) no se ha considerado a la reactivación de la infección por CMV como causante de deterioro en la evolución del enfermo grave e incremento en la morbilidad, pero la evidencia científica ha mostrado que este fenómeno tiene una elevada incidencia, en especial en aquellos portadores de infecciones intraabdominales, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis y trauma. La elevada tasa de reactivación de CMV en

pacientes con sepsis está en relación con el imbalance inmunomodulador, la intensa respuesta proinflamatoria con producción de TNF y la sobreexpresión del factor de transcripción NF- κ B¹³⁻¹⁷.

Los factores de riesgo asociados a la reactivación de CMV en el enfermo grave son infecciones bacterianas, sepsis, trauma, cirugía, anestesia, transfusiones y vasopresores, en especial norepinefrina¹⁸⁻²².

La reactivación por CMV en pacientes graves internados en la UTI va del 17 al 62%, de acuerdo a la serie revisada y los factores de riesgo acumulados de los enfermos que se estudian. El diagnóstico clínico de esta reactivación es difícil, ya que los signos y síntomas son inespecíficos, por lo que se requiere de una elevada sospecha clínica, sobre todo en enfermos con factores de riesgo, y la confirmación mediante estudios serológicos y de biología molecular, mediante los cuales la reactivación se define por la presencia de cuadro clínico sospechoso y alguno de los siguientes criterios: antigenemia pp65 positivo para CMV (1 célula), cultivo positivo, PCR, diagnóstico histológico de infección de CMV, y presencia de signos y síntomas de enfermedad pulmonar combinada con la detección de CMV en lavado bronquioloalveolar o muestra de tejido pulmonar. Los tres principales métodos de diagnóstico son el cultivo viral, antigenemia pp65 y la PCR, siendo este último el estándar de oro, por su alta sensibilidad y rápida detección viral²³⁻²⁶.

La mediana del tiempo reactivación de CMV y la detección de viremia significativa se presenta a los 12 días del ingreso en la UTI (de 3 a 57 días), lo que ha conducido a la hipótesis de que correlaciona con el inicio de la respuesta antiinflamatoria sistémica compensadora^{27,28}.

Recientemente se han publicado varios estudios clínicos en los que se ha evaluado el impacto de la reactivación del CMV en enfermos internados en la UTI, en especial aquellos en ventilación mecánica. Jaber²⁹ diseñó un estudio retrospectivo de casos y controles, reportando una incidencia de infección por CMV del 17 al 35%, y demostró de manera significativa que los pacientes con infección por CMV presentan mayores días de estancia bajo ventilación mecánica, días de estancia hospitalaria y mayor riesgo de mortalidad. Dentro de los factores asociados al pronóstico de la infección por CMV son la insuficiencia renal (*odds ratio* [OR]: 2.5; p: 0.066) y el uso de corticosteroides (OR: 3.6; p: 0.082).

Limaye³⁰ evaluó de manera prospectiva la reactivación de la infección por CMV en el paciente grave inmunocompetente y su asociación con hospitalización

continúa y muerte a los 30 días. Los factores de riesgo asociados a reactivación del CMV fueron: sexo masculino, ventilación mecánica (OR: 8.5; intervalo de confianza [IC] 95%: 1.1-66.5) y transfusiones (OR: 6.7; IC 95%: 1.1-42.7; p : 0.05). Los factores de riesgo para muerte y hospitalización a 30 días fueron: presencia de reactivación de CMV a cualquier nivel de viremia, principalmente dentro de los primeros 15 días de internamiento (OR: 6.1; IC 95%: 1.7-21.7; p : 0.05 para viremia a cualquier nivel). La presencia de infecciones nosocomiales (neumonía) fue asociada a mayor estancia hospitalaria (OR: 3.0; IC 95%: 1.1-8.4; p : 0.04).

Chiche³¹ evaluó de manera prospectiva y observacional la infección activa por CMV en una UTI de carácter médico por medio de la determinación serológica para CMV, antigenemia pp65 y la PCR para CMV, encontrando una incidencia del 16.1% después de 48 horas de ventilación mecánica, siendo diagnosticada a los 17 días posterior a la admisión. La mortalidad en la UTI y hospitalaria fue mayor en los pacientes con infección activa por CMV, pero la diferencia no fue significativa, siendo la infección por CMV y la escala *Simplified Acute Physiological Score* (SAPS II) al ingreso los factores independientes asociados a mortalidad en la UTI.

La revisión sistemática realizada por Osawa³², en relación a la infección por CMV en el enfermo grave inmunocompetente, concluyó que la tasa de infección es del 0 a 36% (25%), con un tiempo de detección de 4 a 28 días, disminuyendo a 4 a 12 días con la determinación de la PCR para CMV. Los dos principales factores de riesgo para infección por CMV, al igual que en estudios previos, fue la ventilación mecánica (OR: 8.5; IC 95%: 1.1-66.5) en los casos con viremia alta (PCR, CMV > 1,000 copias/ml) y en los casos de neumonía bacteriana y sepsis (OR: 4.62; p : 0.02), y la transfusión dentro de las primeras 24 horas de admisión (OR: 6.7; IC 95%: 1.1-42.7). La tasa de mortalidad fue del 29 a 100% de los pacientes con infección por CMV. Otros datos relevantes de esta revisión fue la asociación a mayor disfunción orgánica (hepática y renal), mayores días de estancia en la UTI y de ventilación mecánica y predisposición a infecciones bacterianas y micóticas.

La confirmación de los resultados de los estudios clínicos previos fueron analizado por Kalil³³, en un metaanálisis, concluyendo que la tasa de infección por CMV en los enfermos graves inmunocompetentes en la UTI es del 17% (IC 95%: 11-24%; p < 0.0001; Q = 87.07; I^2 = 86%; n : 1,258), el tiempo de corte para una mayor detección de la infección por CMV es $\geq$ 5 días, con una tasa del 21% (IC 95%: 15-29%; p < 0.0001; Q = 63.75; I^2 = 84%; n = 1,042) y la tasa de mortalidad asociada a

infección por CMV es de 1.93 (IC 95%: 1.29-2.88; p : 0.001; Q = 8.38; I^2 = 16.5%; n = 633). En relación a los métodos de diagnóstico, la sensibilidad fue mayor en los casos en que se utilizó la determinación de PCR/antigenemia pp65 (20%) versus el cultivo viral (12%), sin haber diferencia significativa en los dos primeros métodos de estudio. En base a una revisión sistemática de la literatura, Osawa³⁴ confirma la mayoría de las conclusiones de los estudios ya comentados, pero hace la recomendación de que se requiere el desarrollo de nuevos estudios en los que se identifique con claridad el subgrupo de enfermos graves con mayor riesgo de desarrollar la reactivación de CMV, confirmar si esta reactivación realmente tiene una relación causa-efecto con el mal pronóstico de los enfermos o si solo representa el epifenómeno de la disfunción inmune que presentan los enfermos graves y, por último, evaluar el impacto del tratamiento antiviral, ya sea profiláctico o terapéutico, en estos enfermos.

Conclusión

En base a la evidencia se puede concluir que la reactivación por CMV se presenta en pacientes inmunocompetentes que ingresan a la UTI, en especial aquellos que reúnen los siguientes factores de riesgo: ventilación mecánica prolongada, infecciones bacterianas, sepsis, transfusiones, trauma, cirugía mayor y requerimiento de vasopresores. Esta reactivación se asocia a incremento en la morbilidad, días de ventilación mecánica, estancia dentro de la UTI y el hospital, predisposición a infecciones oportunistas bacterianas y micóticas, y una respuesta inflamatoria sistémica más intensa. Por lo anterior, es prioritario que los médicos que atienden a enfermos graves tengan en mente esta entidad, ya que de esto depende su diagnóstico y la correcta evaluación del patrón evolutivo del paciente. Se requieren estudios para evaluar la prevalencia de esta reactivación en nuestro medio y el impacto de la profilaxis con antivirales en los enfermos que reúnan factores de riesgo para la reactivación y de protocolos en los que se evalúe si el tratamiento en aquellos que presentan la reactivación de CMV modifica su patrón evolutivo.

Bibliografía

1. Sinclair J, Sissons P. Latency and reactivation of human cytomegalovirus. *J Gen Virol*. 2006;87:1763-9.
2. Sinclair J. Human cytomegalovirus: latency and reactivation in the myeloid lineage. *J Clin Virol*. 2008;41:180-5.
3. Michelson S. Human cytomegalovirus escape from immune detection. *Intervirology*. 1999;42:301-7.

4. Cebulla CM, Miller DM, Sedmak DD. Viral inhibition of interferon signal transduction. *Intervirology*. 1999;42:325-30.
5. Beisser PS, Vink C, Van Dam JG, Grauls SJ, Vanherle SJ, Bruggeman CA. The R33 G protein coupled receptor gene of rat cytomegalovirus plays an essential role in the pathogenesis of viral infection. *J Virol*. 1998;72:2352-63.
6. Duncombe AS, Meager A, Prentice HG, et al. Gamma-interferon and tumor necrosis factor production after bone marrow transplantation is augmented by exposure to marrow fibroblasts infected with cytomegalovirus. *Blood*. 1990;76:1046-53.
7. Haagmans BL, Stals FS, Van der Meide PH, Bruggeman CA, Horzinek MC, Schijns VE. Tumor necrosis factor alpha promotes replication and pathogenicity of rat cytomegalovirus. *J Virol*. 1994;68:2297-304.
8. Hengel H, Lucin P, Jonjic S, Ruppert T, Koszinowski UH. Restoration of cytomegalovirus antigen presentation by gamma interferon combats viral escape. *J Virol*. 1994;68:289-97.
9. Fennie EH, Lie Ys, Low Ma, Gribbling P, Anderson KP. Reduced mortality in murine cytomegalovirus infected mice following prophylactic murine interferon-gamma treatment. *Antiviral Res*. 1988;10:27-39.
10. Söderberg-Nauclér C, Fish KN, Nelson JA. Interferon- α and tumour necrosis factor-specifically induce formation of cytomegalovirus-permissive monocyte-derived macrophages that are refractory to the antiviral activity of these cytokines. *J Clin Invest*. 1997;100:1-10.
11. Humbert M, Roux-Lombard P, Cerrina J, et al. Soluble TNF receptors (TNF-sR55 and TNF-sR75) in lung allograft recipients displaying cytomegalovirus pneumonitis. *Am J Resp Crit Care Med*. 1994;149:1681-5.
12. Fietze E, Prosch S, Reinke P, et al. Cytomegalovirus infection in transplant recipients. The role of tumor necrosis factor. *Transplantation*. 1994;58:675-80.
13. Kutza AS, Muhl E, Hackstein H, Kirchner H, Bein G. High incidence of active cytomegalovirus infections among septic patients. *Clin Infect Dis*. 1998;26:1076-82.
14. Heininger A, Vogel U, Aepinus C, Hamprecht K. Disseminated fatal human cytomegalovirus disease after severe multiple trauma. *Crit Care Med*. 2000;28:563-6.
15. Döcke WD, Prosch S, Fietze E, et al. Cytomegalovirus reactivation and tumour necrosis factor. *Lancet*. 1994;343:268-9.
16. Cook C, Trgovcich J, Zimmerman PD, Zhang Y, Sedmak D. Lipopolysaccharide, tumor necrosis factor alpha, or interleukin-1 β triggers reactivation of latent cytomegalovirus in immunocompetent mice. *J Virol*. 2006;80:9151-8.
17. Cook C, Zhang B, McGuinness B, Lahm M, Sedmak D, Ferguson R. Intra-abdominal bacterial infection reactivates latent pulmonary cytomegalovirus in immunocompetent mice. *J Infect Dis*. 2002;185:1395-400.
18. Domart Y, Trouillet JL, Fagon JY. Incidence and morbidity of cytomegaloviral infection in patients with mediastinitis following cardiac surgery. *Chest*. 1990;97:18-22.
19. Stevenson GW, Hall SC, Rudnick S. The effect of anesthetic agents on the human immune response. *Anesthesiology*. 1990;72:542-52.
20. Faist E, Schinkel C, Zimmer S. Update on the mechanisms of immune suppression of injury and immune modulation. *World J Surg*. 1996;20:454-9.
21. Stephan F, Mehrizi D, Ricci S. Evaluation by polymerase chain reaction of cytomegalovirus reactivation in intensive care patients under mechanical ventilation. *Intensive Care Med*. 1996;22:1244-9.
22. Heininger A, Jahn G, Engel C, Notheisen T, Unertl K, Hamprecht K. Human cytomegalovirus infections in nonimmunosuppressed critically ill patients. *Crit Care Med*. 2001;29:541-7.
23. Kusne S, Grossi P, Irish W, et al. Cytomegalovirus PP65 antigenemia monitoring as a guide for preemptive therapy: a cost effective strategy for prevention of cytomegalovirus disease in adult liver transplant recipients. *Transplantation*. 1999;68:1125-31.
24. Bein G, Bitsch A, Hoyer J, Kirchner H. The detection of human cytomegalovirus immediate early antigen in peripheral blood leukocytes. *J Immunol Methods*. 1991;137:175-80.
25. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2002;34:1094-7.
26. Drew WL. Laboratory diagnosis of cytomegalovirus infection and disease in immunocompromised patients. *Curr Opin Infect Dis*. 2007;20(4):408-11.
27. Desachy A, Ranger-Rogez S, Francois B, et al. Reactivation of human herpesvirus type 6 in multiple organ failure syndrome. *Clin Infect Dis*. 2001;32:197-203.
28. Von Muller L, Klemm A, Weiss M, et al. Active cytomegalovirus infection in patients with septic shock. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:1517-22.
29. Jaber S, Chanques G, Borry J, et al. Cytomegalovirus Infection in Critically Ill Patients. *Chest*. 2005;127:233-41.
30. Limaye AP, Kirby KA, Rubenfeld GD, et al. Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent patients. *JAMA*. 2008;300(4):413-22.
31. Chiche L, Forel JM, Roch A, et al. Active cytomegalovirus infection is common in mechanically ventilated medical intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 2009;37:1850-7.
32. Osawa R, Singh N. Cytomegalovirus in critically ill patients: a systematic review. *Critical Care*. 2009;13R:1-10.
33. Kalil AC, Florescu DF. Prevalence and mortality associated with cytomegalovirus infection in nonimmunosuppressed patients in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2009;37:2350-8.
34. Osawa R, Singh N. Cytomegalovirus infection in critically ill patients: a systematic review. *Crit Care*. 2009;13:410-20.