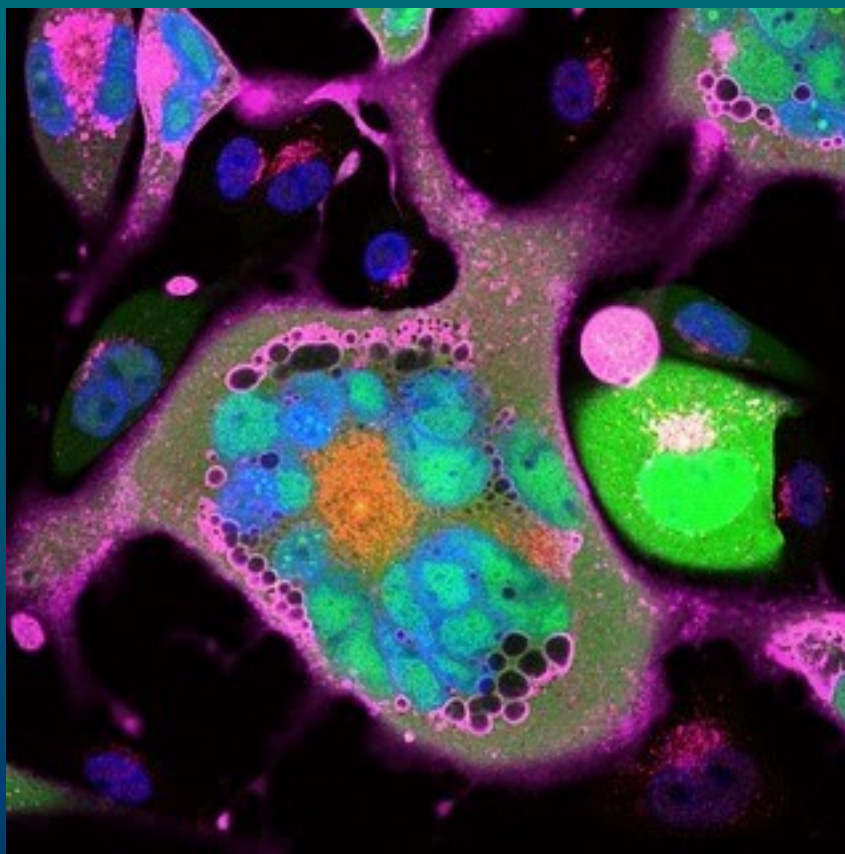
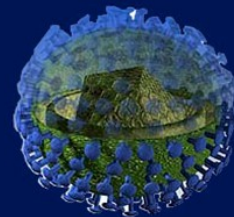
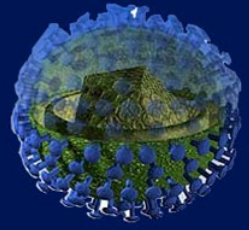


# Citomegalovirus: el VY Canis Majoris de la virología



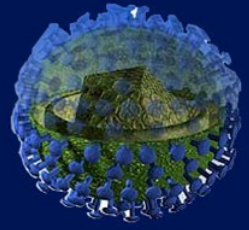
# CITOMEGALOVIRUS



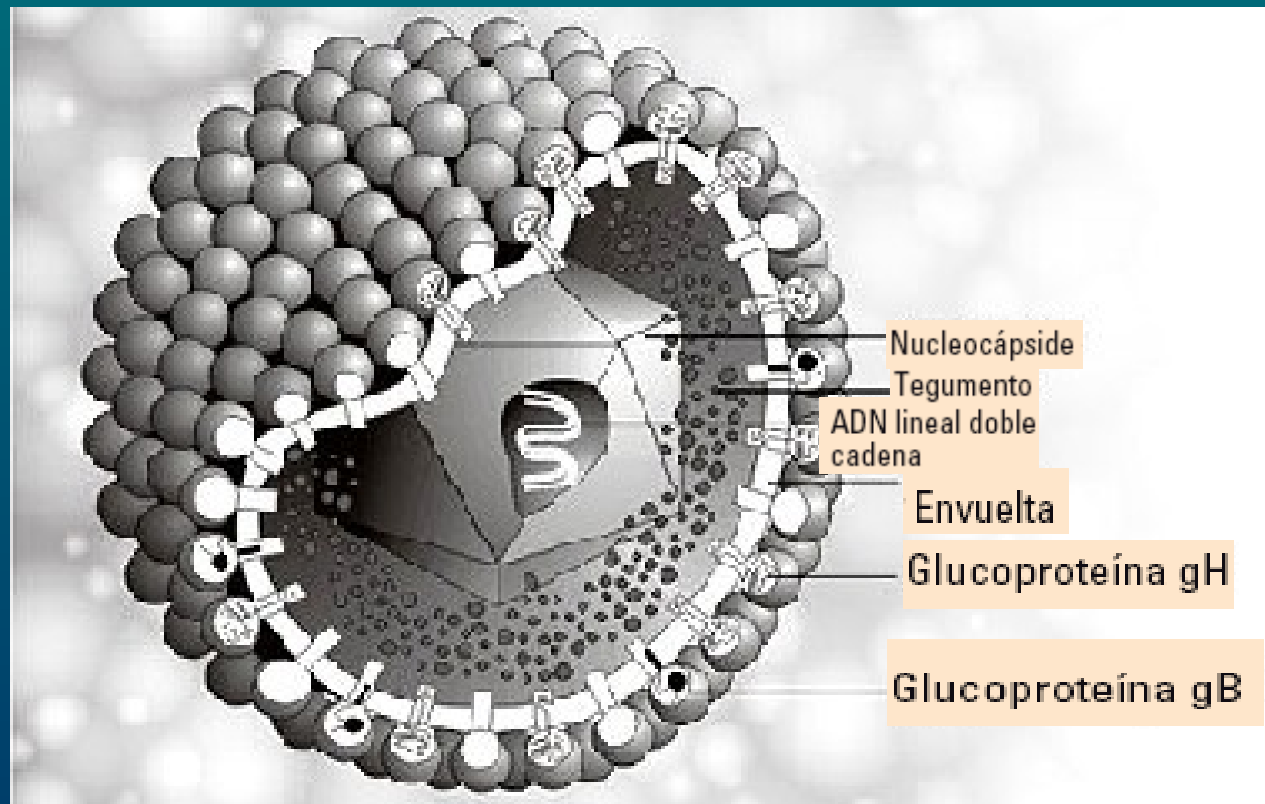
## CMV

- Perteneciente a la familia de los beta-herpesvirus.
- El virus más grande que se conoce con capacidad para infectar al ser humano.
- Su genoma codifica más de 280 proteínas.

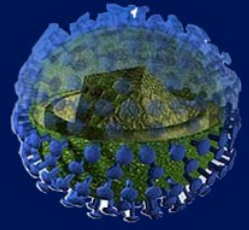
# ESTRUCTURA



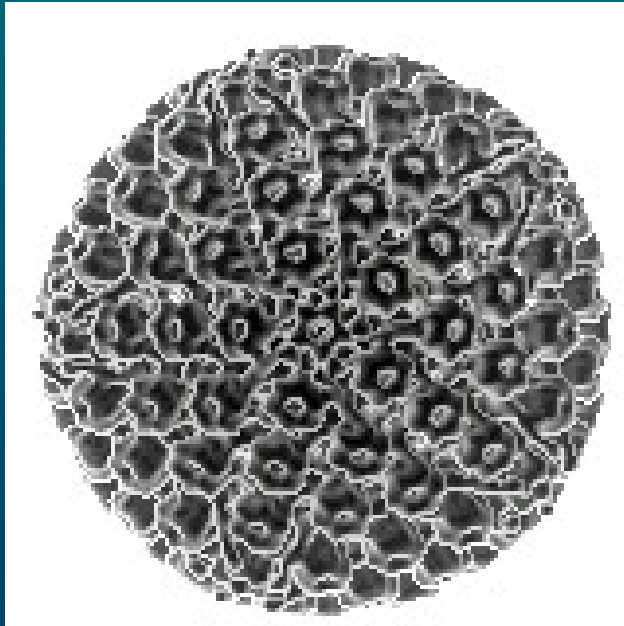
## CMV



# ESTRUCTURA



CMV

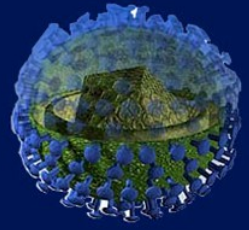


ME

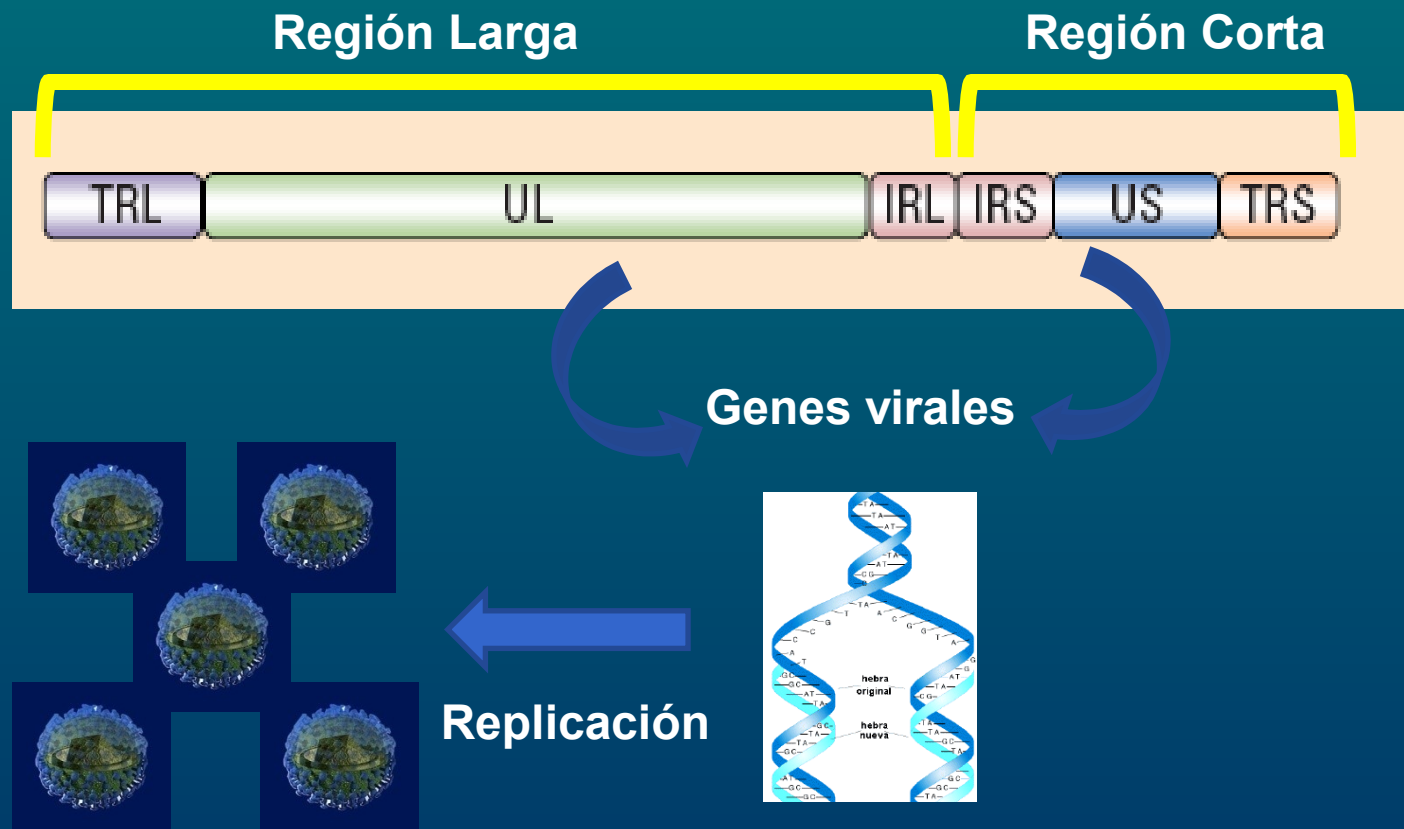


Diseño informático

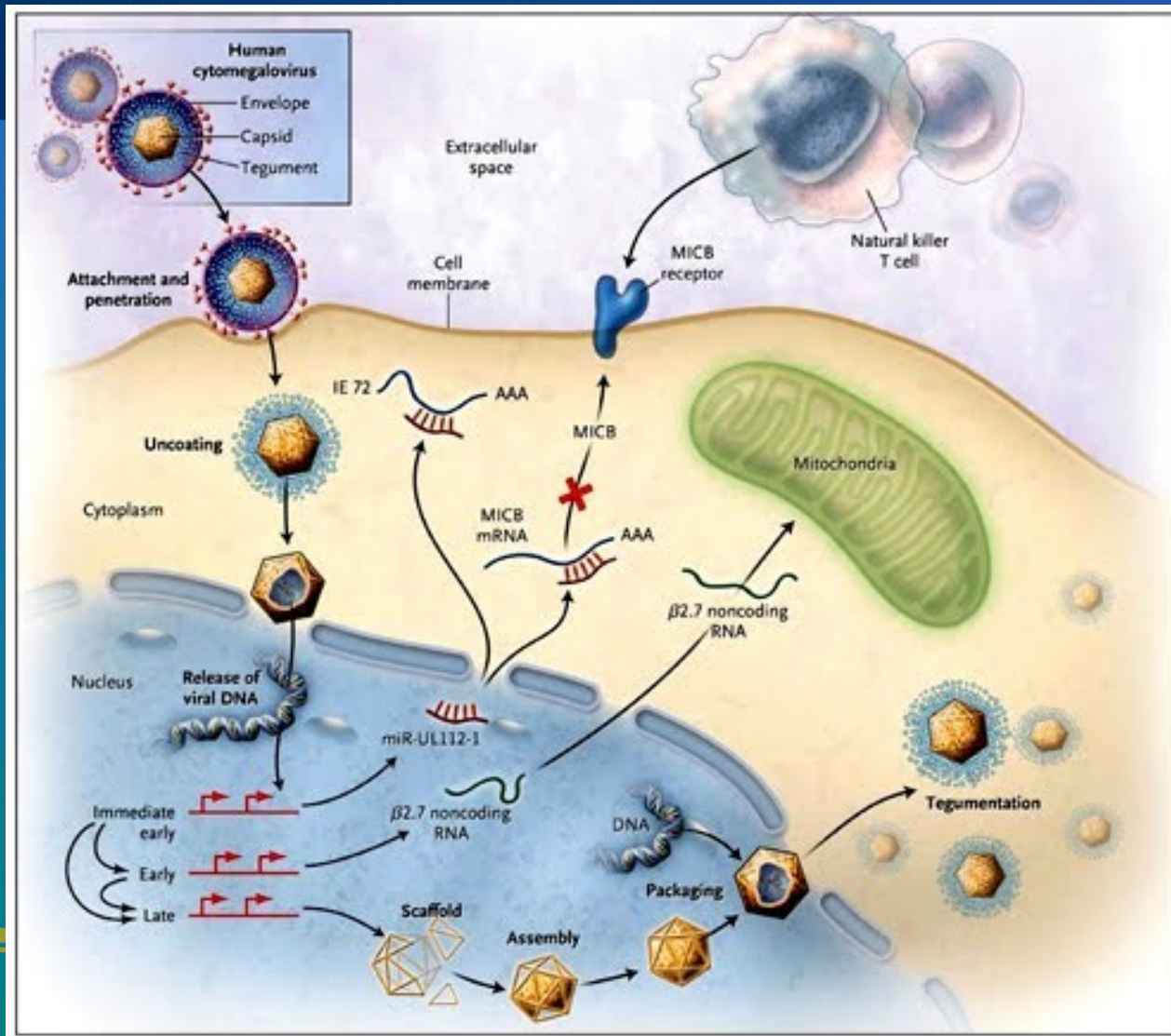
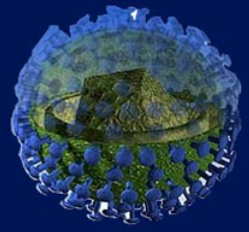
# GENOMA



## CMV



# CICLO DE REPLICACIÓN



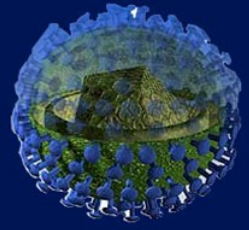
**IE**  
**Regulación**  
**expresión genes E**

**E**  
**Proteínas síntesis**  
**ADN viral**  
**Fosforilación de**  
**proteínas**

**L**  
**Proteínas**  
**estructurales**



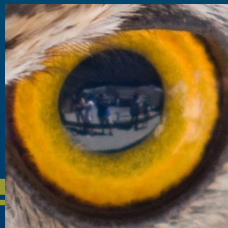
# CICLO DE REPLICACIÓN



## CMV

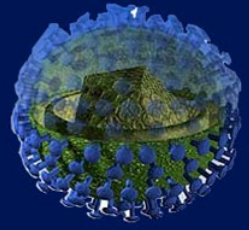
- Se multiplica en un amplio número de tipos celulares
  - Células epiteliales
  - Células endoteliales
  - Leucocitos polimorfonucleares
  - Macrófagos y fibroblastos.

Efecto  
citopático

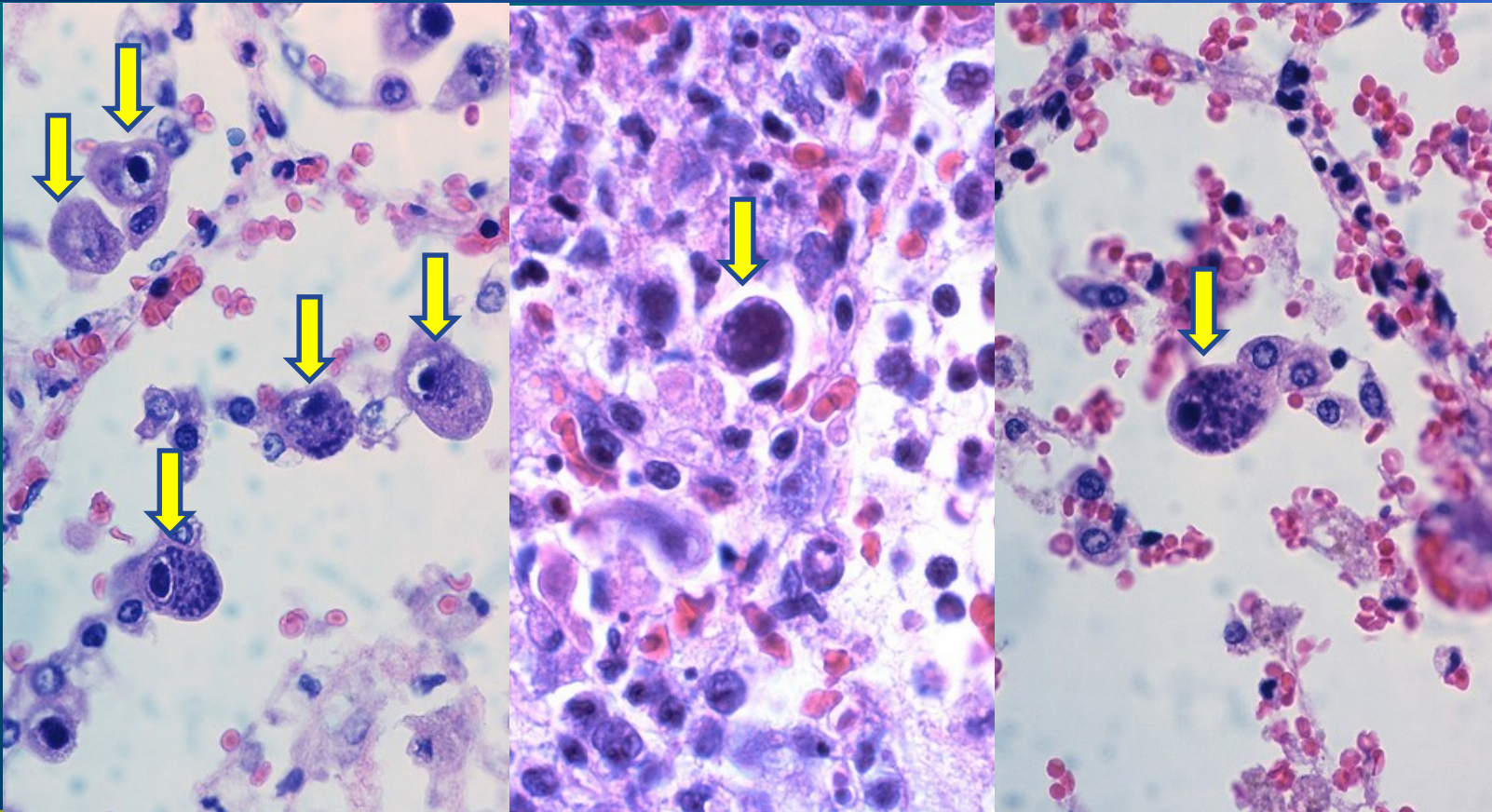


Inclusiones intranucleares

# EFEECTO CITOPÁTICO

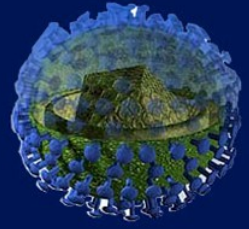


CMV





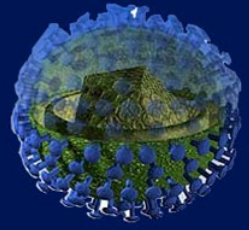
# INMUNIDAD



## CMV

- Humoral
  - Importante fase de viremia en la infección y reinfección.
  - Anticuerpos frente a gB y gH bloquean la infección de la célula.
  - Utilización de dichas Ig son importantes en el trasplante de órganos → bajan la incidencia.
  - La inmunidad humoral por si sola NO puede prevenir el desarrollo de la enfermedad.

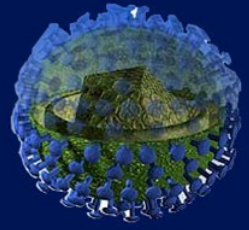
# INMUNIDAD



## CMV

- Celular
  - La respuesta célula T específica contra el CMV está basada en su función de memoria.
  - También su actividad como mediadores, efectores, proliferación y secreción de citoquinas.
  - La combinación de la respuesta CD4 y CD8 es crítica para el control de la infección

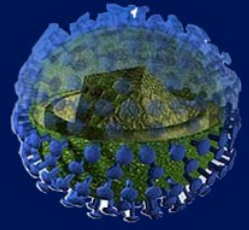
# DIAGNÓSTICO CMV



## SEROLOGÍA

- En las infecciones primarias la detección de una respuesta de IgM e IgG específicas para CMV es el mejor criterio diagnóstico.
- Los anticuerpos IgG aparecen a las pocas semanas de la infección primaria y pueden permanecer de forma indefinida.
- Su presencia NO impide que este se reactive en situaciones de inmunodepresión.
- En infecciones recurrentes la detección de IgA es el mejor criterio diagnóstico.
- En el paciente inmunodeprimido, trasplantado o VIH, la serología no es un buen marcador de infección activa.

# DIAGNÓSTICO CMV

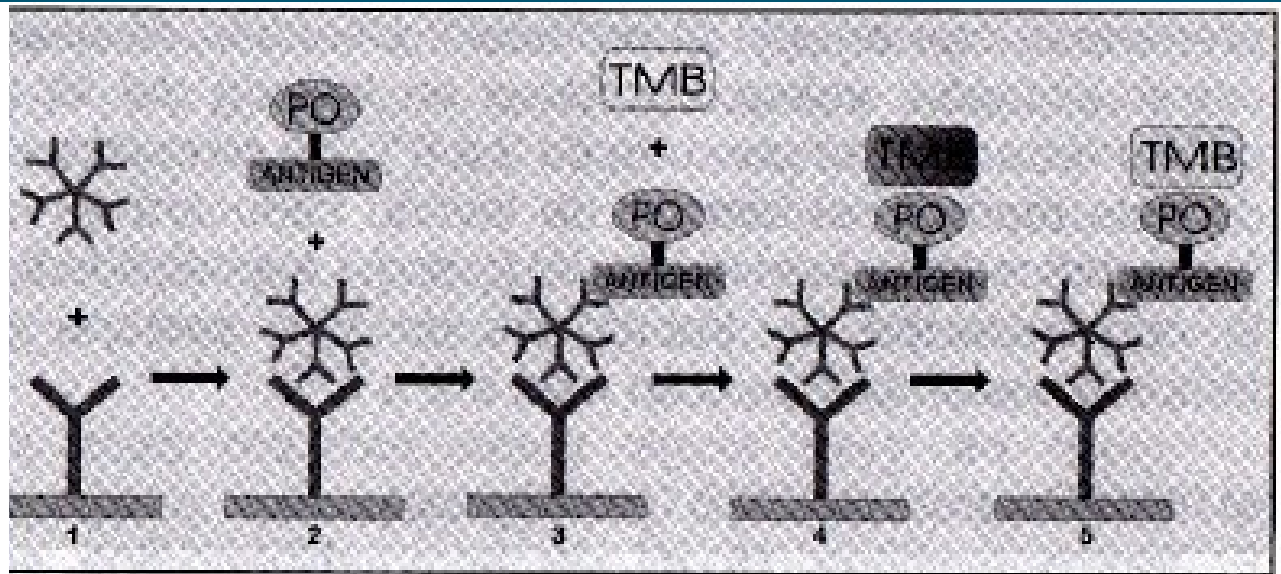


## SEROLOGÍA

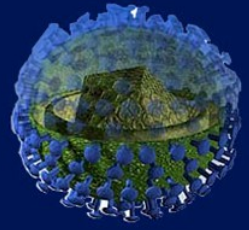
- Método DS2
  - Método auxiliar para diagnóstico de las infecciones por citomegalovirus.
  - Análisis inmunosorbente de captura de IgM específica para CMV

**Sensibilidad 93.8%**

**Especificidad 97.8%**



# DIAGNÓSTICO CMV

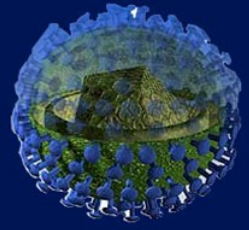


## SEROLOGÍA

- Índice anticuerpos IgM = o  $> 1.1 \rightarrow$  positivo
- Índice anticuerpos IgM  $< 0.9 \rightarrow$  negativo
- Índice anticuerpos IgM 0.9 y 1.1  $\rightarrow$  equívoco
- Limitaciones
  - Contaminación bacteriana o ciclos repetidos de congelación-descongelación.
  - Valor limitado de los datos serológicos en inmunosuprimidos.
  - El diagnóstico no debe establecerse a partir de una única prueba.
  - Un resultado negativo no excluye TOTALMENTE una infección reciente por CMV.
  - Para valorar infecciones (primarias o recurrentes) por CMV se aconseja examinar pares de sueros, el segundo extraído 14 a 21 días después del primero y realizar la prueba el mismo día.

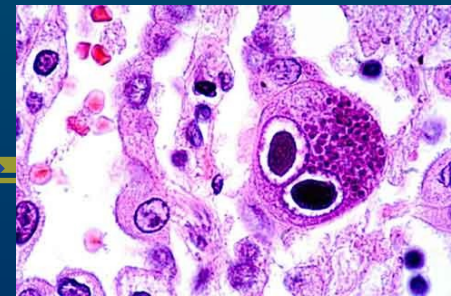


# DIAGNÓSTICO CMV

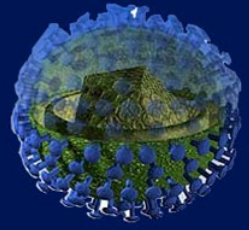


## Aislamiento en cultivos celulares

- Las líneas celulares más utilizadas para el aislamiento del CMV son los fibroblastos humanos.
- Se aísla el virus a partir de secreciones respiratorias, orina, sangre, secreciones genitales, líquido cefalorraquídeo (LCR) y muestras de tejido obtenido mediante biopsia.
- Las muestras se inoculan en medios de cultivo y se incuban durante 3 a 6 semanas a 37° C en una atmósfera de CO<sub>2</sub>.
- Se observa si aparece el efecto citopático en los cultivos, suele aparecer a los 10-15 días.

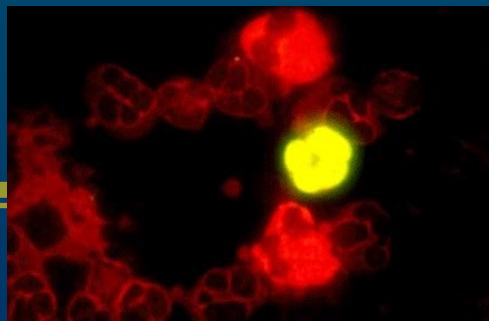


# DIAGNÓSTICO CMV

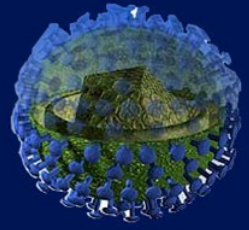


## Aislamiento en cultivos celulares

- Otra técnica es la shell vial (o cultivo por centrifugación).
- Permite identificar la presencia de CMV en las primeras 24 horas tras la inoculación.
- Sistema rápido que no precisa de la aparición de efecto citopático.
- Consiste en inocular las muestras en los medios de cultivo, centrifugarlos e incubarlos durante 16-18 horas.
- Después se incuba la monocapa de fibroblastos con anticuerpos monoclonales frente a un antígeno precoz de CMV y se observa al microscopio de fluorescencia para detectar células infectadas, apareciendo el núcleo de fibroblasto infectado teñido de verde.



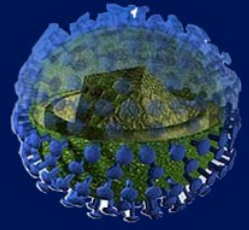
# DIAGNÓSTICO CMV



## Detección directa de antígenos virales

- Detección de antígenos virales dentro de leucocitos PMN infectados por CMV en muestras obtenidas de sangre periférica.
  - Se utilizan anticuerpos monoclonales de origen murino dirigidos contra el antígeno estructural pp65 del CMV.
  - Las células infectadas se detectan mediante microscopio de fluorescencia mostrando el núcleo y la región perinuclear del citoplasma teñido de color marrón-rojo pardo.
  - Periodo de realización de 3-5 horas.
  - Utilizado para detectar la infección activa por CMV en pacientes inmunodeprimidos con una elevada sensibilidad y especificidad.
- 
-

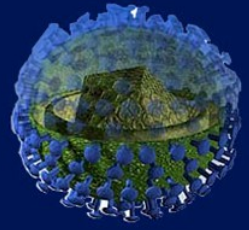
# DIAGNÓSTICO CMV



## Diagnóstico mediante técnicas moleculares

- En la actualidad, el diagnóstico de viremia por CMV está basado principalmente en la detección de ADN o ARN viral mediante técnicas de amplificación como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).
  - Los métodos de PCR pueden ser cualitativos o cuantitativos permitiendo tener resultados en unas horas.
  - La posibilidad de cuantificar la carga viral permite evaluar la gravedad de la infección y monitorizar la respuesta al tratamiento.
  - Las técnicas PCR son más sensibles que la antigenemia pp65.
-

# TRANSMISIÓN

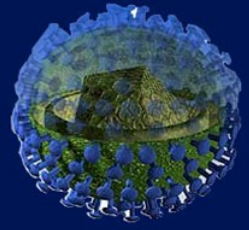


## CMV

- Mucosas oral, respiratoria y genital.
  - Vía parenteral, mediante la sangre derivados sanguíneos.
  - Órganos trasplantados.
  - Verticalmente de la madre al neonato.
-



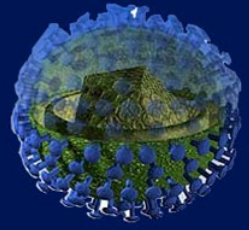
# INFECCIÓN



## CMV

- Muy frecuente y tiene una distribución universal.
- A cualquier edad, aunque el pico de adquisición de la infección suele ocurrir en los primeros años de vida.
- En la infección primaria las manifestaciones clínicas son más graves.

# INFECCIÓN



## CMV

- Espectro de pacientes diana es variado
  - Infección congénita cuando se produce durante la gestación.
  - Pacientes inmunocompetentes.
  - Pacientes inmunodeprimidos.
  - Trasplantados
  - Pacientes críticos
  - Pacientes VIH



# INFECCIÓN



## Embarazo/congénita

- Causa más frecuente de infección congénita en los países desarrollados.
- Puede producirse durante una infección primaria materna (primoinfección; en madres seronegativas) y también en gestantes inmunes (seropositivas) por reinfección o reactivación.
- La primoinfección durante el embarazo ocurre entre el 1-4% de las gestantes seronegativas. El riesgo de transmisión vertical se estima entre el 30-75% (media: 40%).
- De los niños infectados, un 10% presentará infección sintomática al nacer. De los asintomáticos, un 10% presentará secuelas en su desarrollo, especialmente hipoacusia neurosensorial y retraso mental.



# INFECCIÓN



## Embarazo/congénita

- El riesgo de transmisión vertical en gestantes inmunes, por reinfección o reactivación es mucho menor, del 1-2%.
- Sin embargo la evolución del feto puede ser con más frecuencia grave y sintomática.
- En las primoinfecciones durante el primer trimestre, las secuelas neurológicas son mayores.
- La infección fetal no va siempre asociada a afectación fetal (el 80-90% de los niños infectados están asintomáticos en el momento de nacer).

### Hallazgos clínicos de los niños nacidos con infección por citomegalovirus sintomática

Petequias	76 %
Ictericia	67 %
Hepatoesplenomegalia	60%
Microcefalia	53%
Crecimiento intrauterino retrasado	50%
Coriorretinitis/atrofia óptica	20%
Púrpura	13%
Epilepsia	7%





# INFECCIÓN



## Diagnóstico de la infección maternal

- Menos del 5% de las mujeres gestantes con primoinfección por CMV presentan síntomas y un porcentaje aun menor tiene síndrome mononucleósico.
- Poco sintomática.
- Diagnóstico:
  - Linfocitos atípicos
  - Transaminasas elevadas
  - Detección de IgM indicador de infección activa o reciente por CMV.
    - Inconvenientes:
      - No siempre es indicación de primoinfección, en las reactivaciones o reinfecciones también puede producirse IgM.
      - Persistencia de IgM en ocasiones durante 6-9 meses después de la infección aguda.
      - Falsos positivos por otras infecciones virales (parvovirus B19, VEB, etc.)





# INFECCIÓN



## Diagnóstico de la infección maternal

- Para evitar estos sesgos se utiliza una prueba serológica de “avidez” de anticuerpos CMV IgG.
    - Baja avidez → Primoinfección
    - Alta avidez → Inexistencia de infección primaria reciente
  - La presencia de IgM determinada mediante inmunoblot combinada con la prueba de avidez baja/moderada tiene el mismo valor diagnóstico que la seroconversión.
  - La detección de viremia por CMV en sangre materna por antigenemia (pp65) o PCR ha mostrado una baja sensibilidad para detectar la transmisión vertical en madres con primoinfección, aunque es un indicador de infección aguda en la madre.
- 
-



# INFECCIÓN



## Diagnóstico de la infección fetal.

- El diagnóstico invasivo prenatal se realiza mediante amniocentesis.
- El diagnóstico prenatal está indicado en gestantes con primoinfección o infección por CMV de duración no definida adquirida durante la primera mitad del embarazo y en el caso de alteraciones fetales sugestivas de infección.
- La amniocentesis se realiza exclusivamente entre la semana 21 y 22 de gestación
- Pruebas:
  - Cultivo viral, que es indicativo de infección congénita (sensibilidad 70-80%)
  - Detección de ADN del virus mediante técnicas de PCR (S: 90-98% y E; 92-98%).



# INFECCIÓN



## Diagnóstico de infección en el recién nacido

- Se basa en el aislamiento de CMV en cultivo de orina y/o saliva en las 2-3 primeras semanas de vida.
- También mediante PCR tras el nacimiento a partir de sangre, saliva o LCR.
- La detección en sangre de IgM específica es indicativa también de infección congénita, pero sólo es positiva en el 70% de los casos.
- Dos o tres semanas después del nacimiento, los estudios serológicos y virológicos no pueden distinguir entre infección prenatal o perinatal.
- En el caso de la infección congénita deben realizarse evaluaciones periódicas en el mes +1, +3, +6 y +12 hasta el primer año de vida y posteriormente de forma anual hasta la edad escolar.
- Estas evaluaciones incluyen pruebas físicas, neurológicas y antropométricas, respuesta a potenciales evocados auditivos de tronco, fondo de ojo, hemograma y bioquímica completa y cultivo viral de orina.



# INFECCIÓN



## Embarazo/congénita

### Resumen del diagnóstico

Semana 4-12 de gestación

Semana 16-18 gestación

Semana 21-22 gestación

Al nacimiento  
(sólo en 2-3 semanas)

CMV: citomegalovirus; P

### Niños estadounidenses que nacen con afecciones médicas duraderas



\*Nacen cada año con afecciones médicas duraderas o las presentan más adelante.

### Diagnóstico en el feto y en el recién nacido

Detección de IgG e IgM específica

Conversión

Presencia de IgG específica (baja/moderada) +  
Presencia de IgM específica (immunoblot)

Prueba de IgM LA

Detección de ADN CMV mediante PCR cualitativa

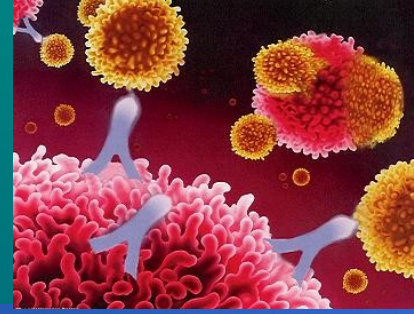
La carga viral cuantitativa se correlaciona con la gravedad de la infección (baja carga viral/bajo riesgo de enfermedad sintomática)

Reconocimiento en cultivo viral

Detección de ADN CMV en sangre

Detección de IgM específica (70% casos)

# INFECCIÓN

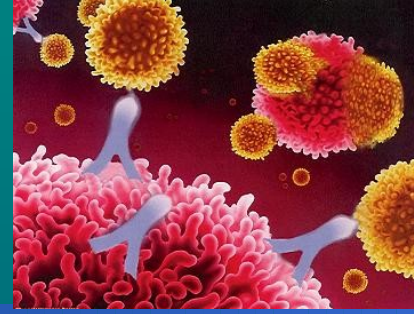


## Paciente inmunocompetente

- Infección frecuente.
- Evolución indistinguible de un síndrome viral o un síndrome mononucleósico.
- Suele tener un curso benigno y autolimitado.
- Afectaciones más graves:
  - Gastrointestinal (colon) → gastroenteritis, duodenitis, ileítis, colitis, proctitis o exacerbación de enfermedad inflamatoria intestinal.
  - SNC → con mielitis, encefalomielitis, meningitis o meningorradiculitis.
  - Alteraciones hematológicas → trombocitopenia sintomática, anemia hemolítica, coagulación intravascular diseminada, cambios mielodisplásicos y pancitopenia.
  - menos frecuentes son la trombosis vascular, la afectación ocular (uveítis, retinitis, endotelitis corneal o papilitis) y la afectación pulmonar (neumonitis).



# INFECCIÓN



## Paciente inmunocompetente

- Afectación pulmonar (neumonitis) por CMV.



# INFECCIÓN



## Paciente crítico

- La reactivación (detección de ADN CMV mediante PCR en sangre) es frecuente en el paciente crítico.
- Ocurre en los primeros 30 días de ingreso en la UCI.
- Los factores de riesgo que se asocian con la reactivación son:
  - La ventilación mecánica
  - La sepsis
  - Las transfusiones
- La reactivación por CMV se asocia con una estancia más prolongada en la UCI.

# INFECCIÓN



## Paciente con trasplante de órgano sólido

- CMV es el microorganismo que con más frecuencia causa infección en el paciente trasplantado.
- Factores de riesgo asociados:
  - Serodiscordancia (donante positivo, receptor negativo).
  - Las pautas de inmunosupresión.
  - El rechazo.
- La frecuencia de enfermedad por CMV varía según el órgano trasplantado (8-50%), siendo los de menor riesgo el riñón y el hígado.
- La inmunosupresión en el trasplante favorece la replicación viral, la infección suele tener lugar en los tres primeros meses después del trasplante, cuando la inmunosupresión es más intensa.

# INFECCIÓN



## Paciente con trasplante de órgano sólido

- La infección por CMV presenta una amplia variedad de manifestaciones clínicas.
- La infección por CMV se diagnostica por detección del virus mediante técnicas de PCR, antigenemia CMV (pp65), cultivo viral o histopatología.
- La infección se asocia con:
  - **Efectos directos**
    - Síndrome viral → se caracteriza por fiebre, artralgias o mialgias, astenia y anorexia y a nivel analítico se acompaña de leucopenia, trombopenia y linfocitosis atípica.
    - Enfermedad invasiva tisular → es frecuente la afectación del injerto trasplantado (por ejemplo neumonitis en el trasplante pulmonar).

# INFECCIÓN



## Paciente con trasplante de órgano sólido

- **Efectos indirectos**
  - El rechazo.
  - La disfunción crónica del injerto.
  - La aterosclerosis acelerada del trasplante cardiaco.
- **Trasplante de precursores hematopoyéticos**
  - Las infecciones por CMV son con más frecuencia debidas a la reactivación del virus latente en el receptor seropositivo que a la primoinfección.

# INFECCIÓN



## Paciente con VIH

- Era una de las principales infecciones oportunistas en estos pacientes antes de la introducción del tratamiento de alta eficacia (TARGA).
- El 40% de los pacientes VIH con infección avanzada también eran infectados por CMV a lo largo de su vida.
- Pronóstico era pobre, la mediana de supervivencia tras el diagnóstico de enfermedad por CMV era de 4-9 meses.



# INFECCIÓN



## Paciente con VIH

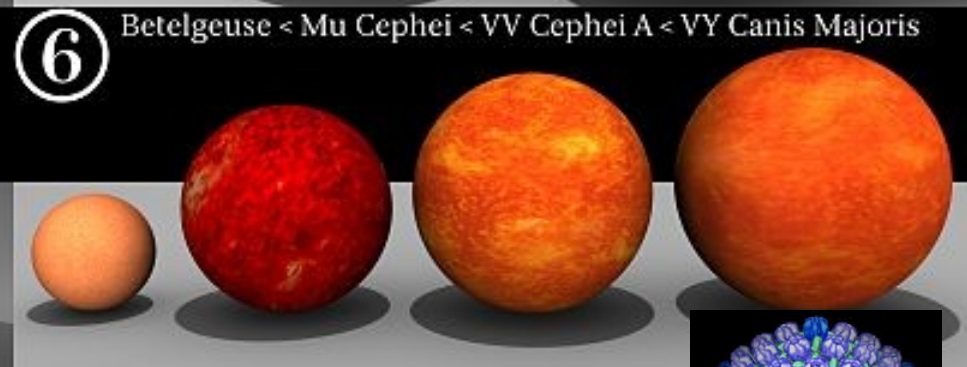
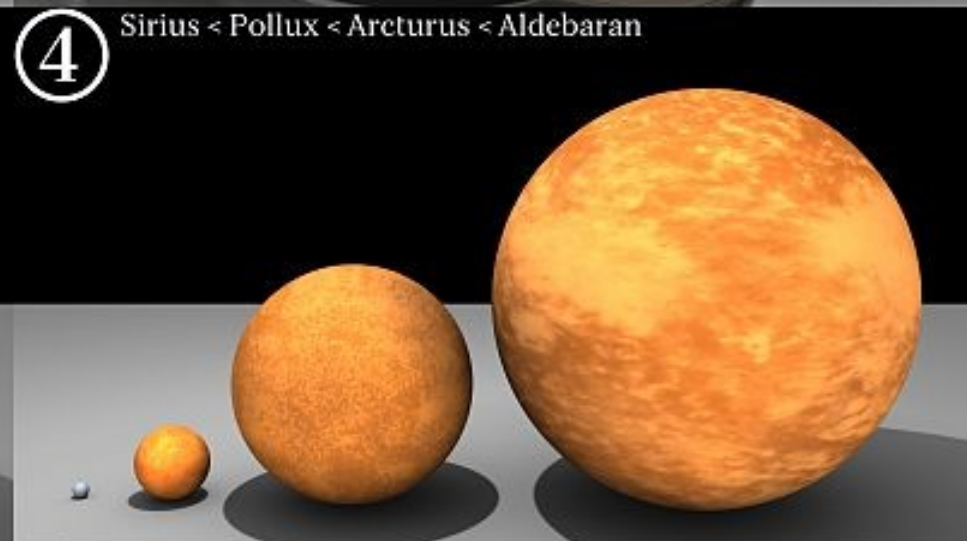
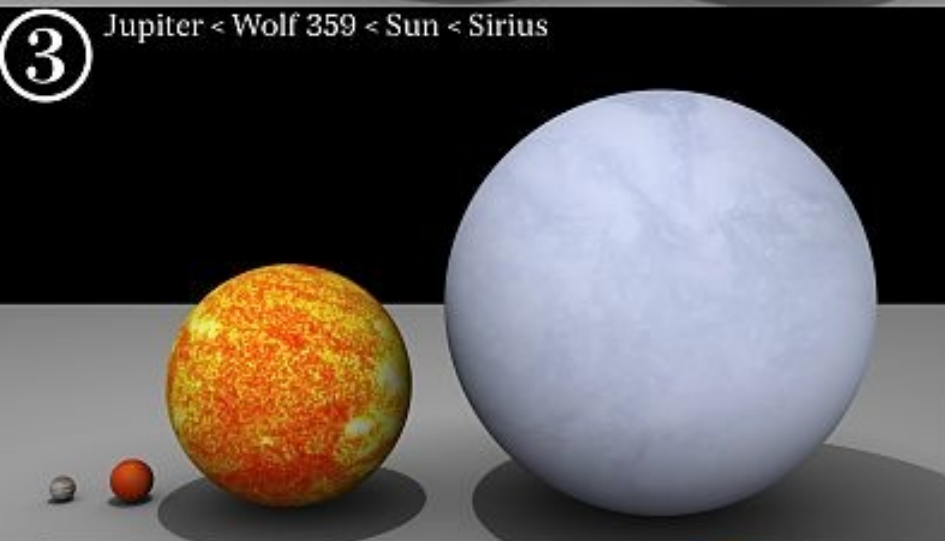
- La incidencia de enfermedad por CMV en los pacientes infectados por el VIH ha disminuido drásticamente desde la introducción del TARGA.
- Manifestaciones clínicas:
  - Retinitis
  - Colitis y esofagitis.
  - Neumonitis
  - Afectación del SNC (demencia, ventriculoencefalitis o polirradiculoneuritis)
- El CMV puede detectarse mediante técnicas de PCR y/o cultivo.

# TRATAMIENTO

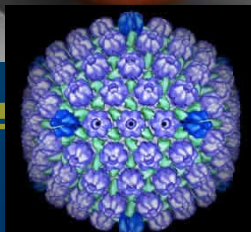


## CMV

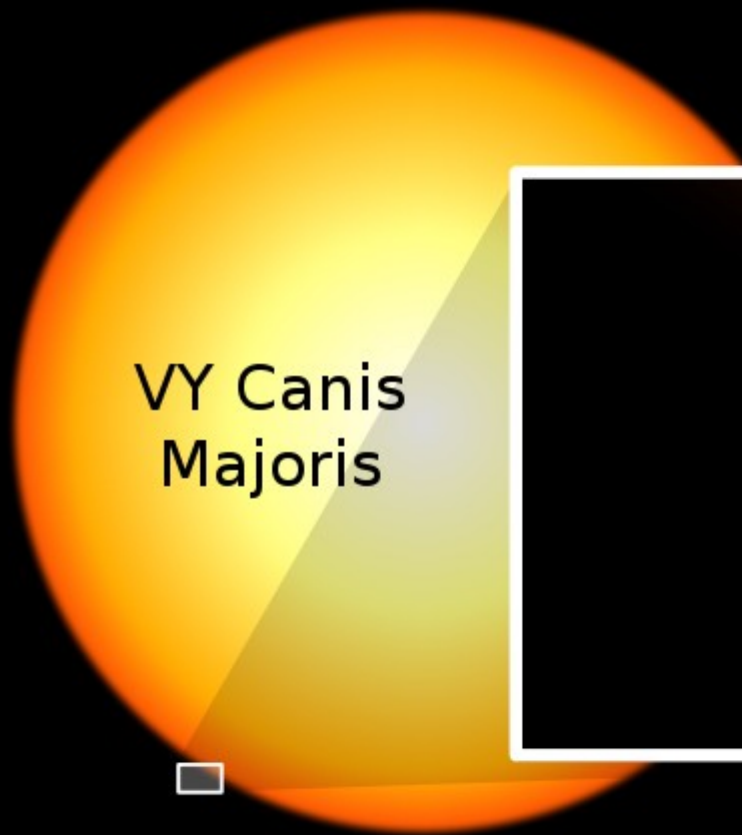
- Fármacos inhibidores de la síntesis viral a nivel de la ADN polimerasa.
  - Ganciclovir → La forma activa de este fármaco compete con la deoxiguanosina trifosfato (d-GTP) para finalizar la síntesis de la cadena viral.
  - Valganciclovir → prodroga oral del GCV.
  - Foscarnet → actúa interfiriendo directamente con la ADN polimerasa.
  - Cidofovir → análogo nucleótido de la citosina
  - Maribavir → inhibe el ensamblaje del ADN y la salida de las cápsides virales del núcleo a las células infectadas.



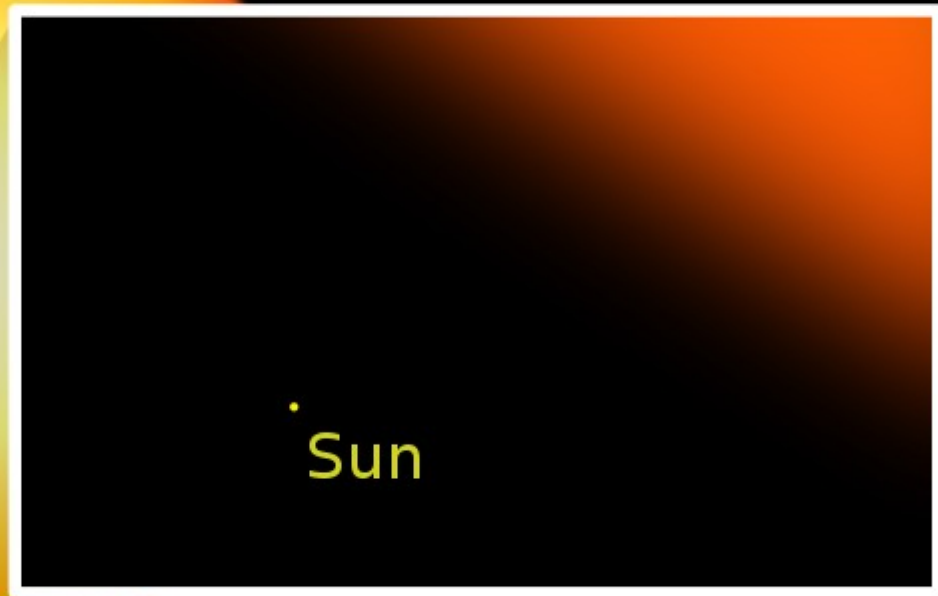
VY Canis Majoris 1800 – 2100 diámetro del sol Vs 250 nm CMV



# Muchas gracias por vuestra atención



VY Canis  
Majoris



Sun