

Universidad de Costa Rica
Sistema de Estudios de Posgrado
Programa de Posgrado en Especialidades Médicas



Revisión sistemática de la reactivación del citomegalovirus en el paciente críticamente enfermo sin inmunocompromiso previo

Trabajo final de graduación sometido a la consideración del Comité de la Especialidad en Medicina Interna para optar al grado y título de Especialista en Medicina Interna

Hilver Barillas Lamuño

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Universidad de Costa Rica

San José, Costa Rica

2025

Este trabajo final de graduación fue aceptado por la Subcomisión de la Especialidad en Medicina Interna del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar por el grado y título de Especialista en Medicina Interna.

Dr. Carlos Araya Fonseca

Director de Sistema de Estudios de Posgrado

Dr. Julián Peña Varela

Coordinador Nacional Posgrado de Medicina Interna

Dr. Manuel Ramírez Cardoche

Tutor de la investigación

Dra. Karla Rodríguez Segura

Lectora de la investigación

Dr. Hilver Barillas Lamuña

Sustentante



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SEP Sistema de
Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Hilber Barillas Lamuño, con cédula de identidad 801160490, en mi condición de autor del TFG titulado Revisión sistemática de la reactivación del citomegalovirus en el paciente críticamente enfermo sin inmunosupresión previo

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO *

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kervá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: Hilber Barillas Lamuño

Número de Carné: C19673 Número de cédula: 801160490

Correo Electrónico: doctor.hilber.barillas@gmail.com

Fecha: 10 de junio de 2025 Número de teléfono: 83566238

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Karla Rodríguez Segura

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kervá.

San José, 14 de mayo de 2025

Programa de Posgrado en Especialidades Médicas
Sistema de Estudios de Posgrado
Universidad de Costa Rica

Estimados(as) señores(as):

Yo, Dahiana Jiménez Picado, cédula de identidad 206970098, carné de Colypro 94334, hago constar que he revisado el trabajo final de graduación titulado **“Revisión sistemática de la reactivación del citomegalovirus en el paciente críticamente enfermo sin inmunocompromiso previo”**, del estudiante Hilver Barillas Lamuño, cédula 801160490, para optar al grado y título de Especialista en Medicina Interna.

Doy fe de que se han observado y aplicado las normativas vigentes sobre la corrección de estilo de los componentes ortográficos, gramaticales, discursivos, léxicos, semánticos y conceptuales.

En espera de que mis aportes satisfagan los requerimientos de la Universidad, me despido.

Atentamente,



Mag. Dahiana Jiménez Picado
Filóloga y docente
Carné de Colypro: 94334
Tel. 8476 2434

Agradecimientos

A mis profesores guías del posgrado de Medicina Interna, así como a los especialistas de otras áreas en los distintos hospitales, quienes me recibieron y orientaron durante la residencia, sin los cuales no hubiera podido convertirme en el profesional que soy.

Al Dr. Manuel Ramírez, por su guía y apoyo durante la elaboración de este trabajo final de graduación y a lo largo de mi formación como residente.

Al servicio de Medicina II del Hospital San Juan de Dios, quienes me instruyeron y me inculcaron el arte y el amor por la Medicina Interna.

Dedicatoria

A mi familia, por su esfuerzo y el tiempo invertido para que pudiera alcanzar todas mis metas.

A María Fernanda, quien me ha iluminado con su amor, cariño y apoyo incondicional, así como con su paciencia en los buenos y malos momentos a lo largo de estos años.

A mis amigos de antes y a los que conocí durante la residencia, por su apoyo constante y su preocupación por mi bienestar.

Contenidos

Contenidos	VII
Listado de tablas	IX
Listado de abreviaturas	X
Resumen	XI
Abstract	XII
Introducción	1
Justificación	1
Objetivos	2
Objetivo general	2
Objetivos específicos	2
Metodología	3
Marco teórico	4
Capítulo 1: El citomegalovirus	4
Capítulo 2: Infección por citomegalovirus	5
Capítulo 3: Sistema inmune	7
3.1 <i>Respuesta innata</i>	7
3.2 <i>Respuesta adaptativa</i>	8
Capítulo 4: Respuesta inmune al citomegalovirus	9
Capítulo 5: Desregulación inmunológica en el paciente crítico	12
Capítulo 6: Mecanismos de reactivación de CMV en el paciente críticamente enfermo	14
6.1 <i>Respuesta inadecuada de interferón gamma de linfocitos T</i>	14
6.2 <i>Papel de la célula NK</i>	15
6.3 <i>Escapatoria al sistema inmune</i>	15
Capítulo 7: Infección por citomegalovirus en el paciente crítico	16
7.1 Epidemiología y factores de riesgo	16
7.1.1 <i>Tiempo de estancia y riesgo</i>	16
7.1.2 <i>CMV y sepsis</i>	17
7.2 Manifestaciones clínicas	19
7.3 Diagnóstico	20
7.3.1 <i>Cultivo viral</i>	20

7.3.2 Serología	21
7.3.3 Ensayo de linfocitos T específicos contra CMV.....	22
7.3.5 Reacción en cadena de polimerasa	23
7.3.6 Histopatología	24
7.4 Pronóstico	24
7.4.1 Lesión pulmonar directa o indirecta.....	25
7.4.2 Amplificación de inflamación sistémica	25
7.4.3 Inmunosupresión secundaria que aumenta el riesgo de infecciones nosocomiales	25
7.5 Tratamiento y prevención.....	28
7.5.1 Tratamiento preventivo	29
7.5.2 Tratamiento	31
Conclusiones	34
Anexos - Algoritmo de manejo	36
Referencias	37

Listado de tablas

Tabla 1. Factores de riesgo para reactivación de CMV	18
Tabla 2. CMV y mortalidad	26
Tabla 3. Tratamiento contra CMV	31

Listado de abreviaturas

CMV: Citomegalovirus.

DAMPs: Patrones moleculares asociados a daño.

EBV: Virus del Epstein-Barr.

HHV-6: Virus de herpes humano 6.

IE: *Immediate early* (inmediatamente temprana).

IgG: Inmunoglobulina tipo G.

IL: Interleucina.

NETs: *neutrophil extracellular traps* (trampas extracelulares de neutrófilos).

NF- κ B: *nuclear factor kappa B* (factor nuclear kappa B).

PAMPs: Patrones moleculares relacionados con patógenos.

PCR: Reacción en cadena de polimerasa.

PRR: Receptores reconocedores de alarminas.

Th: Linfocito T-helper.

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

Resumen

El citomegalovirus (CMV) es un virus de la familia Herpesviridae que, tras una infección primaria, puede permanecer en estado latente dentro del organismo y reactivarse en condiciones de inmunosupresión. Tradicionalmente, la reactivación del CMV se ha asociado a pacientes inmunocomprometidos, como aquellos con trasplantes de órganos o enfermedades hematológicas. Sin embargo, evidencia creciente indica que también puede ocurrir en pacientes críticamente enfermos sin inmunocompromiso previo, lo que sugiere una vulnerabilidad inmunológica adquirida en la Unidad de Cuidados Intensivos. Factores como la sepsis, el uso prolongado de ventilación mecánica y la estancia hospitalaria extendida pueden contribuir a la reactivación del virus.

La reactivación del CMV en esta población se ha relacionado con desenlaces clínicos adversos, incluyendo mayor morbilidad, incremento en la duración de la hospitalización, prolongación de la ventilación mecánica y una mayor incidencia de infecciones nosocomiales. A pesar de estas asociaciones, no se ha determinado con certeza si el CMV es un factor causal en la progresión de la enfermedad o simplemente un marcador de gravedad.

Este estudio realiza una revisión sistemática de la literatura disponible sobre la reactivación del CMV en pacientes críticamente enfermos sin inmunocompromiso previo. Se abordan los mecanismos fisiopatológicos que favorecen su reactivación, los principales factores de riesgo identificados, el impacto clínico de la infección, así como los métodos diagnósticos y las opciones terapéuticas actualmente disponibles. El objetivo es proporcionar una mejor comprensión de esta entidad y contribuir a futuras estrategias de manejo en la práctica clínica.

Abstract

Cytomegalovirus (CMV) is a virus from the Herpesviridae family that, after primary infection, can remain latent in the body and reactivate under immunosuppressive conditions. Traditionally, CMV reactivation has been associated with immunocompromised patients, such as those undergoing organ transplants or hematologic diseases. However, growing evidence suggests that CMV can also reactivate in critically ill patients without prior immunosuppression, indicating an acquired immune vulnerability in the intensive care unit (ICU). Factors such as sepsis, prolonged mechanical ventilation, and extended hospital stays may contribute to viral reactivation.

CMV reactivation in this population has been linked to adverse clinical outcomes, including increased morbidity, longer hospitalizations, prolonged mechanical ventilation, and a higher incidence of nosocomial infections. Despite these associations, it remains unclear whether CMV plays a direct causal role in disease progression or simply serves as a marker of severe illness.

This study presents a systematic review of the available literature on CMV reactivation in critically ill immunocompetent patients. It examines the pathophysiological mechanisms underlying reactivation, the main identified risk factors, the clinical impact of infection, as well as current diagnostic methods and therapeutic options. The objective is to enhance understanding of this condition and contribute to future management strategies in clinical practice.

Introducción

Justificación

La seroprevalencia del citomegalovirus (CMV) en adultos se encuentra entre un 50 y 90%. Al igual que otros herpesvirus, tras la infección primaria, el virus permanece en un estado latente hasta que el hospedero se expone a un contexto de inmunocompromiso. (1)

El paciente críticamente enfermo se encuentra en un estado vulnerable para el desarrollo de infecciones secundarias, incluso en ausencia de inmunocompromiso previo. Diferentes factores, entre ellos la severidad de la enfermedad, la estancia prolongada en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), la sepsis y el uso de múltiples drogas inmunosupresoras, condicionan vulnerabilidad inmunológica. Esto aumenta el riesgo de infecciones, entre ellas las virales, principalmente el CMV, cuya reactivación es una de las más frecuentemente detectadas en pacientes críticamente enfermos no inmunocomprometidos, con una incidencia de hasta un tercio en esta población. (2)

Existen diferentes mecanismos propuestos para la reactivación del CMV. La presentación clínica inespecífica, así como las limitaciones en cuanto a herramientas diagnósticas y el momento específico para utilizarlas, conlleva un reto diagnóstico para el clínico. La evidencia de reactivación de CMV se asocia a alta morbilidad, estancia hospitalaria prolongada, mayor duración de ventilación mecánica y mayor incidencia de infecciones nosocomiales. Sin embargo, hasta el momento no es posible definir si el CMV en este contexto es causa o únicamente un marcador de peores resultados. (3)

Por lo tanto, el presente estudio propone una revisión sistemática de la evidencia disponible sobre la reactivación del CMV en el paciente críticamente enfermo sin inmunocompromiso previo, la vulnerabilidad inmunológica en esta población y su asociación con la reactivación del virus, la población de mayor riesgo, las manifestaciones clínicas y el abordaje diagnóstico y terapéutico.

Objetivos

Objetivo general

Describir la reactivación de citomegalovirus en el paciente críticamente enfermo sin inmunocompromiso previo.

Objetivos específicos

1. Repasar el sistema inmunológico y sus alteraciones en el paciente críticamente enfermo.
2. Describir los principales mecanismos de desregulación inmune relacionados con la reactivación del CMV.
3. Revisar los principales factores de riesgo para la reactivación de CMV en el paciente críticamente enfermo sin inmunocompromiso previo.
4. Describir la presentación clínica y el abordaje diagnóstico-terapéutico en esta patología, así como brindar un flujograma de manejo.

Metodología

Se realizó una revisión sistemática de la literatura disponible y actualizada sobre temas relacionados con citomegalovirus, sistema inmunológico, desregulación inmune, desregulación inmune en el paciente críticamente enfermo e infección por citomegalovirus en el paciente inmunocompetente, con el fin de responder los objetivos planteados. La búsqueda se realizó en los idiomas español e inglés en la base de datos de PubMed. Se utilizaron los siguientes términos: *cytomegalovirus in critical illness, immune system, cytomegalovirus, cytomegalovirus reactivation*.

La revisión incluyó estudios clínicos, estudios controlados aleatorizados, artículos de revisión, revisiones sistemáticas, reportes de caso y metaanálisis. En la búsqueda inicial, se obtuvieron 198 artículos. Tras la lectura del título y del resumen, se excluyeron aquellos artículos que no cumplían con los propósitos de la revisión. Además, durante el proceso, se incorporaron estudios que no habían sido identificados en la búsqueda inicial, los cuales se consideraron relevantes para la investigación. La revisión final se realizó a partir de 69 artículos.

Marco teórico

Capítulo 1: El citomegalovirus

La primera descripción de la manifestación clínica de una mononucleosis infecciosa ocasionada por CMV fue reportada en 1965. (4) Desde entonces, se han documentado múltiples manifestaciones clínicas en el ser humano, que van desde infecciones asintomáticas hasta infecciones severas e incluso mortales, especialmente en individuos inmunocomprometidos.

El CMV es un virus ADN de doble cadena, perteneciente a la familia de Herpesviridae; específicamente forma parte de la subfamilia herpes virus beta junto con los herpesvirus 6A, 6B y 7. (5) Dentro de sus características físicas, posee una figura icosaédrica, con un diámetro de entre 150-200 nm, y contiene cuatro elementos fundamentales en su estructura: envoltura lipídica externa, tegumento, nucleocápside y un centro de proteínas nucleares que contiene el genoma. (5)

La envoltura del virus contiene lipoproteínas y, en promedio, 33 proteínas estructurales, incluidas aquellas relacionadas con la entrada del virus a la célula del hospedero. El tegumento se compone de estructuras de proteínas, entre ellas el antígeno pp65, el cual es utilizado en exámenes diagnósticos. El genoma es una molécula ADN de doble cadena, que contiene marcos de lectura para más de 230 proteínas; una de estas es la ADN polimerasa, que desempeña un papel vital en la replicación del virus y es usada como parte del blanco terapéutico. Además, el genoma contiene 165 genes que codifican proteínas virales, las cuales interactúan con proteínas de células humanas y se correlacionan con la virulencia y latencia del CMV. (6)

Capítulo 2: Infección por citomegalovirus

El CMV se transmite frecuentemente a través de secreciones corporales (saliva, orina, heces, leche materna, semen, etc.). (5) Debido a su viabilidad de hasta seis horas en superficies, también es posible la transmisión por medio de fómites. (7) Otras vías de transmisión descritas incluyen el trasplante tisular y las transfusiones sanguíneas, y el riesgo de estas últimas disminuye mediante el uso de leucorreducción de productos sanguíneos. (5)

La infección por CMV puede manifestarse de dos formas: latente o lítica. En la infección lítica (activa), el virus se replica a través de tres fases bien definidas:

1. Fase inmediatamente temprana (IE): Se expresan genes reguladores clave (IE1, IE2), fundamentales para activar la cascada de replicación viral.
2. Fase temprana: Se sintetizan proteínas necesarias para la replicación del ADN viral.
3. Fase tardía: Se produce el ensamblaje de las partículas virales.

La expresión de los genes IE es crítica, ya que determina si el virus entra en fase lítica o permanece en latencia. En la fase latente, el virus persiste en el hospedador en forma de plásmido extracromosómico, sin generar partículas virales detectables ni causar daño. Sin embargo, puede reactivarse ante estímulos inmunológicos o fisiológicos, lo que reactiva la expresión de genes IE y reiniciando la replicación. (8)

La infección primaria por CMV ocurre típicamente en la infancia o adolescencia temprana, y presenta un curso asintomático o una enfermedad leve y autolimitada en el paciente inmunocompetente. Entre sus manifestaciones se incluyen fiebre inespecífica o un cuadro similar a mononucleosis infecciosa, caracterizado por fiebre, linfadenopatía y linfocitosis. (5)

Luego de la infección primaria, el CMV permanece en fase latente dentro de una variedad de células, incluyendo células endoteliales, epiteliales, fibroblastos y leucocitos; sin embargo, predomina en progenitores CD34+ y células de linaje mieloide, particularmente células mononucleares. (5) La infección inicial genera producción de anticuerpos específicos contra el CMV, permaneciendo el IgG específico positivo por el resto de la vida. (6) La infección se mantiene latente por medio de la acción de linfocitos T CD8+, llevando a supresión de la replicación viral.

El inmunocompromiso del hospedero, particularmente inmunocompromiso celular de linfocitos T CD4+ y CD8+, como ocurre en el paciente trasplantado y el paciente críticamente enfermo, puede desencadenar una replicación viral no controlada. (5) Por lo tanto, la infección por CMV se describe con frecuencia en población inmunocomprometida, como trasplantados renales, pacientes expuestos a quimioterapia, pacientes con SIDA, entre otros.

La infección recurrente de CMV en paciente inmunocomprometido se define como la detección de material genético o molecular de CMV en personas sin evidencia previa de infección, y en quienes no se ha detectado el virus en un intervalo de al menos cuatro semanas de vigilancia activa. Esta infección recurrente puede ocurrir por medio de tres mecanismos:

Reactivación: Es el mecanismo más frecuente en la adultez, especialmente en paciente inmunocomprometidos. En estos casos, la cepa detectada en la infección recurrente es la misma cepa que generó la infección primaria. En caso de trasplantados, se identifica positividad sérica en donador o receptor de órgano, y esta es la razón por la que se recomienda la profilaxis contra CMV. (6) El hecho de observar una mayor incidencia de reactivación en pacientes seropositivos en comparación con seronegativos apoya la idea de que este sea el principal mecanismo de infección recurrente. (3)

Infección nueva: Ocurre cuando la enfermedad es causada por una cepa distinta a la que provocó la infección primaria. (6)

Infección de novo: Corresponde a una infección primaria en la adultez, lo cual es poco común. (6) Entre sus causas se ha documentado la infección de novo posterior a transfusiones sanguíneas. (2) Específicamente, la cantidad de transfusiones de glóbulos rojos empacados se considera un factor de riesgo para este tipo de infección. (9)

Por último, se denomina enfermedad por CMV con afectación orgánica en el momento en que se evidencia la replicación viral asociada a manifestaciones clínicas, debido a viremia o invasiones de órganos como pulmones, médula ósea, colon, entre otros. (6)

Capítulo 3: Sistema inmune

La función del sistema inmune se basa en su capacidad de interactuar con el ambiente interno y externo, distinguir entre ambos y garantizar defensa frente a agentes externos. Este sistema se divide en dos componentes: el sistema inmune innato, que se caracteriza por una respuesta rápida a estímulos patológicos endógenos y exógenos, y el sistema inmune adaptativo, que reconoce antígenos patológicos y produce una respuesta inmune específica contra ellos. (10)

3.1 Respuesta innata

Tres una lesión celular, se liberan alarminas y patrones moleculares asociados a daño (*damage-associated molecular patterns* [DAMPs]), así como patrones moleculares relacionados con patógenos (*pathogen-associated molecular patterns* [PAMPs]). Estas moléculas son identificadas por células inmunes, epiteliales y endoteliales que expresan receptores reconocedores de alarminas (*pattern recognition receptors* [PRR]), entre los cuales se describen los receptores tipo Toll, receptores de lectina tipo C, receptores tipo dominio de oligomerización de unión a nucleótidos, entre otros, los cuales llevan a la activación del sistema inmune. (11)

La señalización intracelular de los DAMPs y PAMPs involucra diferentes proteínas y, posteriormente, al alcanzar el núcleo, activa el factor nuclear kappa B (*nuclear factor kappa B* [NF- κ B]), produciendo la transcripción de genes de citocinas como IL-1 β , IL-8, IL-6 e interferones, entre otros, lo que activará posteriormente las células efectoras del sistema inmune innato. (11)

Dentro de la primera línea de defensa se encuentran los neutrófilos, células del sistema inmune innato que también modulan la respuesta inmunológica e inician la respuesta inmune adaptativa por medio de la liberación de citocinas. Posterior a su activación, los neutrófilos expresan receptores de quimiocinas como CXCR2, que reconoce las moléculas liberadas por células endoteliales para su atracción. Una vez en el sitio respectivo, ocurre la liberación de trampas extracelulares de neutrófilos (*neutrophil extracellular traps* [NETs]) al espacio extracelular, compuesto de ADN nuclear cargado de histonas y contenidos

granulares que atrapan y eliminan bacterias extracelulares generando a su vez daño tisular. (12)

3.2 Respuesta adaptativa

Concomitantemente al papel de los neutrófilos, la activación y la migración de las células dendríticas hacia nódulos linfáticos presentan el antígeno respectivo a los linfocitos T CD4, reclutando la respuesta inmune adaptativa; esta a su vez produce citocinas como IL-8 e IL-17, llevando a mayor reclutamiento de neutrófilos y amplificando la respuesta inmune.

Por su parte, los monocitos cambian su fenotipo de M2 (antiinflamatorio) a M1 (proinflamatorio), contribuyendo a la producción de citocinas proinflamatorias y presentando también antígenos, lo cual refuerza la respuesta inmune adaptativa. (13) Esta respuesta depende de la maduración del linfocito B en célula plasmática y la producción de anticuerpos. Los linfocitos T colaboran con la respuesta inmune por medio de linfocitos T citotóxicos CD8 o linfocitos T CD4 (helper). Este último es fundamental para la producción de citocinas y la modulación de la respuesta de linfocitos B y células mieloides. (13)

Además de la respuesta descrita, también se activa la regeneración tisular, mediada por linfocitos T reguladores, una respuesta Th2 y citocinas como el factor de crecimiento tisular beta. Esto último depende de la detención del proceso inflamatorio; una desregulación en este paso podría llevar a inflamación crónica y a la persistencia de disfunción orgánica. (13)

Capítulo 4: Respuesta inmune al citomegalovirus

En el individuo sano, la infección por CMV inicia con la replicación del virus en la mucosa epitelial, seguida por diseminación a diferentes células diana. La afectación de células endoteliales y hematopoyéticas facilita esta diseminación, mientras que la infección en fibroblastos y células de músculo liso provee el sustrato sobre el cual ocurrirá la proliferación del virus. (14)

Una vez que el virus ingresa a la célula, el hospedero, por medio de los receptores reconocedores de alarminas (PRR), particularmente los receptores Toll tipo 2, reconoce las glicoproteínas de superficie del CMV. Esto lleva a una activación de la vía de transducción para el factor nuclear kappa B, lo que desencadena la transcripción de distintas citocinas inflamatorias. Simultáneamente, ocurre el reclutamiento de células presentadoras de antígeno, fagocitos y células NK. (15)

La célula NK ejerce acción citotóxica produciendo interferón gamma, granzimas y perforinas. Concomitantemente, este medio de citocinas promueve la maduración de los linfocitos T y el inicio de la inmunidad adaptativa en contra de la replicación viral. (16) El procesamiento de partículas virales por medio de células presentadoras de antígeno estimula la respuesta inmune específica para dicho antígeno. Un adecuado funcionamiento de la inmunidad adaptativa es necesaria para controlar la infección primaria por CMV.

Dada la dificultad para identificar y dar seguimiento a pacientes con infección primaria por CMV, la mayoría de las observaciones de infección primaria de CMV proviene de receptores de trasplante renal sin exposición previa a CMV (serologías negativas) que recibieron un riñón de un donador con serologías positivas por infección previa por CMV. (15)

Típicamente, siete días después del pico de replicación por CMV, se identifican linfocitos T CD4+ específicos contra el virus. Estos linfocitos, por medio de la respuesta Th1, producen IFN gamma y factor de necrosis tumoral alfa. Posteriormente, se identifican linfocitos T CD8+, y el primero en detectarse es el linfocito T CD8+ CD45RA- CD28- CD27+ CCR7-. (8) Los linfocitos B son activados por antígenos y colaboran con los linfocitos T CD4+ mediante la respuesta Th2, lo que lleva a producción de anticuerpos específicos contra proteínas del

CMV. (17) Se forman anticuerpos contra proteínas estructurales (pp65 y pp150), glicoproteínas de envoltura (gB, gH, gH/gL) y proteínas no estructurales como proteína IE1. Estos anticuerpos contribuyen a limitar la diseminación viral y minimizan las manifestaciones clínicas de la enfermedad. (15)

La respuesta celular se basa en la participación de linfocitos T, los cuales son vitales para restringir la replicación viral y prevenir la enfermedad, aunque no eliminan el virus ni evitan su transmisión. Los linfocitos T de memoria contra el CMV conforman aproximadamente el 10 % de los linfocitos T CD4+ y CD8+, y continúan en expansión celular a lo largo de la vida.

El CMV se mantiene en un estado latente dentro de monocitos y células dendríticas. (18) En este estado, no se producen genes virales debido a una respuesta inmune celular mediada por linfocitos T CD8+ y linfocitos T de memoria. (6) Durante el periodo de latencia del CMV, las células específicas dirigidas contra CMV se caracterizan por la expresión de CD57 y no continúan su ciclo celular, asociado a su ausencia de expresión de Ki67. (19) La respuesta Th1, caracterizada por una producción predominante de interferón gamma, define la respuesta temprana y tardía de los linfocitos T, y se acumula durante el periodo de latencia. La estimulación de genes, mediados por interferón gamma, provee a los linfocitos T CD8+ la capacidad de secretar citocinas casi instantáneamente tras la unión del receptor de células T con su ligando, lo cual es un mecanismo esencial para antagonizar la replicación viral luego de la reactivación del virus.(20)

Una característica de la infección latente por CMV es la expansión de linfocitos T CD8+ de memoria específicos en mayor proporción, en comparación con los linfocitos T CD4+ de memoria específicos; esto se conoce como “inflación de memoria”. (21) Esta expansión de linfocito T CD8+ es necesaria para mantener el virus en estado latente y prevenir su reactivación. Sin embargo, dichos linfocitos adquieren la expresión de CD57 y CD45RA, pero tienen ausencia de expresión de CD28 y CCR7. La ausencia de expresión de CD28 es característica del envejecimiento del linfocito T, por lo que la expansión de estos linfocitos T CD28- en la persistencia del CMV en su estado de latencia se asocia a inmunosenescencia. (22, 23) Conforme envejece el hospedero, el exceso de expansión del repertorio de memoria inmunológica puede comprometer la respuesta inmune frente a antígenos nuevos,

incluyendo la respuesta a la vacunación, aumentando el riesgo de otras enfermedades en esta población. (24)

La inflación de memoria predominantemente de linfocitos T CD8+ en comparación con los linfocitos T CD4+ conduce a una respuesta inmune deficiente. Estos linfocitos T CD4+ presentan una respuesta Th1, productores de interferón gamma, por lo que esta deficiencia en la expresión de interferón gamma podría explicar la pobre respuesta inmune mediada por anticuerpos observada particularmente en el paciente adulto mayor. (25) A pesar de lo descrito, en comparación con otros virus como el VIH, la infección latente por CMV no se ha asociado al agotamiento de linfocitos T, otra disfunción de linfocito T caracterizada por menor citotoxicidad e incapacidad de secretar citocinas. (26) Por medio de su efecto modulador sobre la producción de citocinas, así como su efecto mielosupresor directo, podría aumentar la susceptibilidad de infecciones bacterianas y fúngicas secundarias. (6)

Capítulo 5: Desregulación inmunológica en el paciente crítico

El paciente críticamente enfermo se define por presentar disfunción orgánica en al menos dos órganos, a tal punto que la homeostasis no puede mantenerse sin intervención médica en una unidad de cuidados intensivos. La disfunción inmune es frecuente en estos pacientes y tiene efecto sobre su morbimortalidad, especialmente en contextos de sepsis o trauma severo. (27) Dicha desregulación puede ocurrir en diferentes fases de la enfermedad, combinando activación inmune y mecanismos de supresión.

En el momento agudo de la injuria, se liberan citocinas proinflamatorias. En el caso de la sepsis, la tormenta de citocinas, caracterizada por altos niveles de citocinas como IL-1, IL-6, IL-18, IL-8 y el factor de necrosis tumoral, contribuye a la lesión orgánica por reclutamiento de neutrófilos y linfocitos NK, entre otras. Posterior a esta fase, el paciente puede evolucionar hacia la muerte, una recuperación completa o una fase oculta persistente de desregulación inmune. Esta última se asocia con un mayor riesgo de infecciones nosocomiales, así como la reactivación de infecciones virales como HHV-6, CMV y EBV, que a su vez promueven desregulación inmune persistente mediada por PAMPs. (13)

La persistencia de las alarminas promueve agotamiento del sistema inmune, manifestándose como inadecuada recuperación de la linfopenia, menor expresión de antígeno humano leucocitario, y desencadenando anergia celular y menor respuesta a patógenos nuevos. Esta fase inmunológica se denomina “parálisis inmune”, y se caracteriza por una menor producción de citocinas inflamatorias, un menor aclaramiento bacteriano y una reducción en la capacidad de presentación de antígenos. Durante este proceso, ocurre acumulación de células supresoras mieloides, las cuales pueden suprimir la función linfocitaria y aumentar el riesgo de infección. (13)

El compromiso de la inmunidad celular es frecuente en el paciente crítico, particularmente en el paciente séptico, en quien se detecta una mayor apoptosis de linfocitos T CD4 y CD8, mediada tanto por la vía intrínseca como extrínseca de apoptosis. Esto, a su vez, lleva a menor cantidad de linfocitos CD4 y CD8 en distintos tejidos, como la sangre o el bazo, así como alteraciones en linfocitos T para su respuesta inmune, incluyendo los linfocitos T de

memoria. Esta reducción en la cantidad de linfocitos T de memoria explica la mayor susceptibilidad de estos pacientes ante una reinfección por un microorganismo dado. (28)

Además del compromiso cuantitativo, existen compromisos cualitativos de los linfocitos. Específicamente, durante la sepsis, se reduce la capacidad de linfocitos T CD8+ de producir interferón gamma al encontrar un antígeno afín. Por otro lado, la activación de los linfocitos T CD8+ de memoria puede ocurrir de manera indirecta con la estimulación de IL-12 e IL-18, sin un estímulo directo del antígeno. Esta activación indirecta se encuentra alterada en sepsis. (28) Entre las otras alteraciones de los linfocitos se ha descrito modificación del perfil de linfocitos T CD4, T CD8 y B, lo que promueve desregulación de citocinas, inmunoglobulinas e interferón, contribuyendo a disfunción orgánica. (29)

El papel del neutrófilo, como parte de la respuesta inmunológica innata, se altera en el paciente con sepsis. Como lo demostraron Patel y colaboradores, se observó una menor respuesta de las trampas extracelulares de neutrófilos o "NETosis" ex vivo en paciente con sepsis, significativamente reducida en paciente con *shock* séptico. Esta "NETosis" disminuida tuvo asociación significativa con mortalidad a 30 días y 90 días. Dichos autores concluyeron que la sepsis induce cambios significativos en la función neutrofílica, y el grado de disfunción correlaciona con la severidad del insulto séptico, que persiste incluso después de la recuperación de la sepsis. (31)

Comprender la posibilidad de dicha desregulación inmune es vital para entender las infecciones oportunistas y la mayor morbilidad en el paciente críticamente enfermo. Sin embargo, la monitorización de esta respuesta inmune desregulada es difícil de realizar por medio de biomarcadores debido a múltiples mediadores involucrados en dicha respuesta. Surbatovic y colaboradores correlacionaron los índices neutrófilo-linfocito (*neutrophil-to-lymphocyte ratio* [NLR]), monocito-linfocito (*monocyte-to-lymphocyte ratio* [MLR]), plaqueta-linfocito (*platelet-to-lymphocyte ratio* [PLR]) y volumen plaquetario medio-conteo plaquetario (*mean platelet volume-to-platelet count* [MPV/PC]) en cuatro subgrupos: trauma sin sepsis, trauma con sepsis, pancreatitis y peritonitis, evidenciando que en el paciente con pancreatitis y peritonitis, el NLR y MPV/PC fueron significativamente mayores en los no sobrevivientes, (32) lo que representa la desregulación inmune y su efecto en la mortalidad.

Capítulo 6: Mecanismos de reactivación de CMV en el paciente críticamente enfermo

La infección por CMV es resultado de la inmunosupresión asociada a la enfermedad crítica. El mecanismo exacto de reactivación del CMV en esta población es desconocido. Sin embargo, se han documentado varios mecanismos de inmunocompromiso en el paciente críticamente enfermo relacionados con el desarrollo de esta infección, entre los cuales destacan:

6.1 Respuesta inadecuada de interferón gamma de linfocitos T

El interferón gamma es esencial para el aclaramiento de patógenos intracelulares y cumple un papel vital en la defensa del hospedero frente a la reactivación del virus. La liberación de interferón gamma específico contra las moléculas pp65 y IE-1 (*immediate early enhancer/promoter*) de CMV por parte de linfocitos T CD8+ y CD4+ ha demostrado tener un efecto protector contra la infección de CMV, especialmente en el contexto de trasplante de células madre alogénicas. (33)

Clari y colaboradores describieron la metodología y los hallazgos de un estudio prospectivo observacional en 31 pacientes ingresados a UCI; la mayoría por peritonitis secundaria o terciaria y *shock* séptico. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: seropositividad por CMV, ausencia de uso de agentes antivirales contra CMV en últimos diez días, sin inmunodeficiencia congénita o adquirida conocida, y sin uso de medicamento inmunosupresor al menos un mes antes del ingreso. Se hizo un seguimiento a dichos pacientes hasta su egreso de UCI o fallecimiento, monitorizando las cargas virales de CMV en suero o tráquea, una o dos veces por semana, y evaluando la expansión de linfocitos T CD4+ y CD8+ productores de interferón gamma específico contra CMV. Diecisiete de los pacientes (54,8 %) desarrollaron una infección activa por CMV con un promedio de seis días de ingreso a UCI. En diez de ellos, se documentaron niveles bajos o indetectables de ambos subtipos de linfocitos T, demostrando además mayores picos de cargas virales de CMV tanto en aspirados traqueales (P: 0,018) como plasma (P: 0,091) en pacientes con niveles indetectables en respuesta de interferón gamma del linfocito CD8+ y CD4+. Se obtuvo un valor predictivo positivo para el desarrollo de la infección activa por CMV con niveles indetectables de

interferón gamma de linfocitos T CD8+ y T CD4+ de 92 % y 90 %, respectivamente. Por otro lado, los pacientes que mostraron reactivación de CMV con respuestas celulares detectables presentaron una enfermedad de menor magnitud en comparación con aquellos cuya respuesta fue indetectable, concluyendo que la identificación de dicha respuesta de interferón gamma mediada por linfocito T CD8+ y CD4+ podría identificar aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar reactivación de CMV. (34)

6.2 Papel de la célula NK

La célula NK desempeña un papel importante dentro de la respuesta inmune innata frente a las infecciones virales, mediante citotoxicidad directa contra células infectadas por virus y por medio de producción de citocinas como el interferón gamma, que puede controlar la replicación viral. Chiche y colaboradores demostraron que, al comparar quince pacientes críticamente enfermos no inmunocomprometidos con infección por CMV con quince pacientes críticamente enfermos no inmunocomprometidos como grupo control, así como veintiún pacientes sanos, en el primer grupo la capacidad por parte de las células NK de producir interferón gamma era menor. Esta disminución no se documentó en el momento de admisión en UCI, sino posteriormente durante la evolución del cuadro, antes de la reactivación por CMV.

El compromiso de la célula NK no fue influenciado como un defecto cuantitativo, ya que el grupo experimental presentó linfopenia similar al grupo control, lo que sugiere un defecto cualitativo de dichas células. Se plantea como hipótesis que este defecto cualitativo podría deberse a mayores niveles de IL-10, los cuales suprimen la función de las células NK en la producción de interferón. (35)

6.3 Escapatoria al sistema inmune

Por medio de proteínas de CMV (US 2,3,6,10,11) se lleva a expresión la baja de proteínas de superficie HLA-1 y HLA-2 en los leucocitos infectados. Como consecuencia, dichas células no son atacadas por el sistema inmune, mecanismo mediado por linfocitos T CD8+. (6)

Capítulo 7: Infección por citomegalovirus en el paciente crítico

Existe evidencia creciente del desarrollo de enfermedad por CMV en pacientes críticamente enfermos inmunocompetentes, en diversos escenarios como sepsis, quemaduras y trauma. Los mecanismos por los cuales ocurre la infección en estos pacientes son los mismos ya descritos previamente: reactivación, infección nueva (cepa distinta) e infección de novo.

De acuerdo con lo descrito en el metaanálisis de Osawa y Singh, es poco frecuente que se desarrolle la enfermedad por CMV en pacientes seronegativos, lo que sugiere que la reactivación es el mecanismo principal para el desarrollo de la enfermedad en esta población. (36)

7.1 Epidemiología y factores de riesgo

En los estudios epidemiológicos, el uso de diferentes metodologías, definiciones distintas de la enfermedad por CMV, criterios de inclusión variable y métodos diagnósticos diferentes en cuanto a muestras recolectadas (orina, saliva, lavado broncoalveolar) ha llevado a una alta variabilidad en la incidencia reportada en distintos estudios. (6)

Respecto a los principales factores de riesgo para la infección por CMV en el paciente críticamente enfermo sin inmunocompromiso previo, se describen principalmente los siguientes: tiempo de estancia en UCI, ventilación mecánica, sepsis, *shock* séptico y múltiples transfusiones sanguíneas. No se han correlacionado la edad ni la malignidad activa con el riesgo de desarrollar la enfermedad. (6)

7.1.1 Tiempo de estancia y riesgo

En cuanto al momento de la infección, estudios previos han evidenciado la relación entre el tiempo de estancia en UCI y una mayor incidencia diagnóstica de CMV. El estudio realizado por Kalil y Florescu demostró que la tasa diagnóstica de CMV aumentó de 1 a 21 % cuando se realizó tamizaje en pacientes con una estancia igual o mayor a cinco días en UCI. (37) Este hallazgo también orienta sobre el momento adecuado para investigar la enfermedad, como lo demostró el metaanálisis de Osawa y Singh, que evidenció un tiempo promedio de detección entre cuatro y doce días tras el ingreso a UCI. (36)

Por su parte, Limaye y colaboradores demostraron en su estudio prospectivo con 120 pacientes inmunocompetentes seropositivos por CMV que, al evaluar la carga viral tres veces por semana, los pacientes con estancia en UCI superior a treinta días presentaron niveles significativamente mayores ($p < 0,0001$) en comparación con los primeros siete días, indicando un mayor riesgo de reactivación por CMV a medida que se prolonga la hospitalización. (39)

7.1.2 CMV y sepsis

Von Muller y colaboradores, en su estudio con 24 pacientes con *shock* séptico inmunocompetentes, demostraron reactivación de CMV en el 32% de los casos dentro de las dos semanas de estancia en UCI. (38) En el metaanálisis realizado por Osawa y Singh, al comparar distintas poblaciones de pacientes críticamente enfermos sin inmunocompromiso previo y reactivación de CMV, se evidenció una mayor incidencia de viremia por CMV en pacientes con sepsis por bacteriemia. Sin embargo, no se encontraron diferencias entre pacientes con CMV o sin este agente en cuanto a mortalidad o falla multiorgánica. Además, se observó que aquellos que desarrollaron sepsis adquirida en UCI, por estancias más prolongadas, tuvieron mayor riesgo de reactivación de CMV en comparación con los pacientes con menor tiempo de hospitalización, lo que sugiere que la estancia prolongada en UCI representa un factor de susceptibilidad. (36)

Al diferenciar entre poblaciones, una revisión sistemática realizada por Kalil y colaboradores demostró una mayor incidencia de reactivación en UCI quirúrgica frente a UCI mixta (médico/quirúrgica), con una relación de 21 % vs. 8 %, sospechando la tormenta de citocinas como la razón principal para esta diferencia. (37)

A continuación, se resumen en la Tabla 1 los principales factores de riesgo con significancia estadística que más se han reproducido en diferentes estudios.

Tabla 1. Factores de riesgo para reactivación de CMV

Factor de riesgo	Referencia	Comentario
Mayor severidad de la enfermedad	Kalil y colaboradores (37)	Mayor puntaje en APACHE, SOFA o SAPS vs. menor puntaje asociado a mayor reactivación 32 % vs. 13 % ($p < 0,001$)
	Ong y colaboradores (40)	Mayor reactivación de CMV a mayor puntaje de APACHE ($p < 0.01$)
Mayor estancia en UCI	Kalil y colaboradores (37)	21 % reactivación >5 d de estancia vs. 1 % <5 d ($p < 0,001$)
Sepsis y <i>shock</i> séptico	Kalil y colaboradores (37)	Reactivación en <i>shock</i> séptico 32 % vs. 15 % sin <i>shock</i> séptico ($p < 0,001$)
	Ong y colaboradores (40)	Reactivación 57 % en <i>shock</i> séptico vs. 41 % sin <i>shock</i> séptico (P: 0,02)
Múltiples transfusiones sanguíneas	Frantzeskaki y colaboradores (9)	OR 1,5 (P: 0,02)
	Chiche y colaboradores (41)	OR 3,31 (P: 0,04)
	Limaye y colaboradores (39)	OR 9,1 (P: 0,05)

Fuente: Adaptado de Bhide M, Singh O, Nasa P, Juneja D. Cytomegalovirus infection in non-immunocompromised critically ill patients: A management perspective. World J Virol [Internet]. 25 de marzo de 2024 [citado 19 de febrero de 2025]; 13(1). Disponible en <https://www.wjgnet.com/2220-3249/full/v13/i1/89135.htm>

7.2 Manifestaciones clínicas

La identificación de la infección por CMV en el paciente inmunocompetente es compleja debido a sus síntomas inespecíficos multiorgánicos que coinciden con los de la enfermedad crítica subyacente. (6) El “síndrome de CMV”, descrito en pacientes postrasplantados y caracterizado por fiebre, leucopenia y trombocitopenia sin afectación orgánica, no puede usarse para definir la reactivación de CMV en paciente inmunocompetente. (2) Dentro de las manifestaciones clínicas en pacientes inmunocompetentes, en orden de frecuencia, se encuentran:

-Afectación de tracto gastrointestinal: Hepatitis, gastroenteritis, enteritis, duodenitis, colitis y proctitis. La diarrea suele ser sanguinolenta. El uso de glucocorticoides se ha asociado a mayor riesgo de colitis por CMV en pacientes inmunocompetentes. (2, 42) Los hallazgos endoscópicos más frecuentes son la presencia de úlceras bien delimitadas sin exudado (50 %), cambios infiltrativos ulcerosos (25 %) y formación de pseudomembranas (25 %). (43) A nivel histológico, se identifica la colitis inflamatoria con inclusiones típicas de Cowdry, con apariencia de “ojo de búho”. (2)

-Afectación del sistema nervioso central: Encefalitis, mielitis, encefalomielitis, meningitis y meningorradiculopatía. (42) La incidencia del síndrome de Guillain Barré (SGB) relacionado a CMV ha sido descrita hasta en el 12,4 % de los casos de pacientes con SGB. (2)

-Afectación del sistema hematológico: Anemia hemolítica, trombocitopenia, coagulación intravascular diseminada y pancitopenia. (42)

Aunque la afectación pulmonar por CMV es menos reconocida en pacientes inmunocompetentes en comparación con inmunocomprometidos, varios estudios han evidenciado una incidencia de hasta 50 % en pacientes con neumonía asociada a ventilador o síndrome de distrés respiratorio agudo adquirido en UCI. (6) Sin embargo, con una muestra de lavado broncoalveolar, es difícil de diferenciar entre una asociación casual y una infección verdadera por CMV. (2)

Se han descrito casos de pericarditis y miocarditis en pacientes inmunocompetentes. No obstante, establecer una causalidad directa es complejo, ya que el diagnóstico requiere una biopsia endomiocárdica. (2)

La infección por CMV también puede manifestarse con compromiso ocular (retinitis) y trombosis vascular. La presencia de trombosis en sitios inusuales, como la vena yugular interna, la vena esplénica y la vena mesentérica, sugiere un efecto procoagulante subyacente del CMV. (44) Por último, como se ha descrito previamente, la infección por CMV aumenta el riesgo de infecciones secundarias bacterianas o fúngicas.

7.3 Diagnóstico

Existen diferentes consideraciones con respecto al diagnóstico de la enfermedad. El paciente críticamente enfermo inmunocompetente no ingresa a UCI con inmunosupresión adquirida, sino que la desarrolla con el paso de los días; por lo tanto, al momento del ingreso, su sistema inmune es capaz de controlar la infección y eliminar el virus, lo cual afecta la capacidad diagnóstica de los estudios. (6) En apoyo a esta consideración, el estudio realizado por Limay y colaboradores reportó viremia en el 50 % de los pacientes dentro de los primeros doce días de ingreso, pero no fue detectada antes del tercer día. (39)

Los estudios de laboratorio disponibles para el diagnóstico se dividen en pruebas no moleculares y moleculares. Dentro del primer grupo, se incluyen el cultivo viral, la serología, la detección de componentes virales, la antigenemia y la histopatología. En cuanto a las pruebas moleculares, la más utilizada es la reacción de cadena de polimerasa (*polymerase-chain reaction*, PCR). (5)

7.3.1 Cultivo viral

En el pasado, la detección de CMV mediante técnicas de cultivos fue el método principal para el diagnóstico de la enfermedad. Consistía en la inoculación de diversos fluidos corporales (sangre, orina, secreciones respiratorias, etc.) en tubos de cultivo convencionales. Tras un periodo de incubación, se observan efectos citopáticos, que se manifestaban como células grandes ovaladas con inclusiones citoplasmáticas en vidrio esmerilado. Una vez observado

esto, se identificaba el virus por medio de inmunofluorescencia. (5) Los ensayos de cultivo viral no se utilizan actualmente debido a su baja sensibilidad y al tiempo prolongado que requieren para obtener resultados. (36)

7.3.2 Serología

Los anticuerpos IgG e IgM contra CMV han sido usados para el diagnóstico de enfermedad aguda o previa por CMV. El ensayo utiliza partículas de látex con antígeno de CMV que reconoce los anticuerpos contra CMV presentes en el suero o plasma del paciente. La unión de estos anticuerpos es detectada por medio de inmunoglobulinas antihumanas. (5)

La presencia de IgM CMV o un índice ≥ 4 en comparación con IgG CMV es indicativo de infección aguda o reciente por CMV. La positividad de IgM no necesariamente indica infección aguda, ya que podrían elevarse por falsos positivos y, a la vez, el IgM puede persistir positivo por 4-6 meses posterior a la infección. Por su parte, el uso de IgG no es adecuado para el diagnóstico de una infección aguda, debido a que su seropositividad es de largo plazo.

La identificación de una infección aguda por CMV puede diferenciarse por uso del examen de avididad de IgG que distingue infección primaria por CMV de reactivación. En caso de identificarse baja avididad de IgG, se considera que se trata de infección aguda por CMV; la avididad baja persiste por aproximadamente 17 semanas luego de la infección aguda. (45)

Existen diferentes limitantes en cuanto al uso clínico de los estudios serológicos para hacer el diagnóstico de la infección aguda. Hay un tiempo de latencia entre el inicio de la infección y la detección de IgM-CMV, lo cual puede retrasar el diagnóstico. Por otro lado, los pacientes inmunocomprometidos no logran establecer una respuesta inmune o tienen un retraso marcado para establecer la misma. El paciente críticamente enfermo puede desarrollar inmunoparálisis, lo que limita su capacidad para desarrollar una respuesta inmune adecuada con formación de anticuerpos. Por lo tanto, una serología negativa no excluye una infección aguda por CMV. (5)

Considerando lo anterior, actualmente no se recomienda el uso de la serología para el diagnóstico de una infección aguda por CMV. Su utilidad se orienta más hacia el tamizaje por una posible reactivación de CMV. (6)

7.3.3 Ensayo de linfocitos T específicos contra CMV

Posterior a la infección por CMV, se desencadena una respuesta celular mediada por linfocitos T CD4+ y CD8+. Dentro de los métodos diagnósticos descritos, se encuentra la identificación de estos linfocitos. El complejo mayor de histocompatibilidad se emplea para la identificación de linfocitos T específicos contra CMV, así como estudios funcionales como ELISPOT (*enzyme-linked immunospot*) y tinción de citocinas intracelulares por citometría de flujo. Estos estudios funcionales detectan interferón gamma y otras células secretoras de citocinas en respuesta a estimulación *in vitro* por medio del antígeno; sin embargo, no han sido evaluados en el paciente críticamente enfermo inmunocompetente. (46)

7.3.4 Detección de antígeno

La detección del antígeno pp65 del CMV en leucocitos mediante anticuerpos inmunofluorescentes es una forma rápida y sencilla para detectar la infección. (6) Este método proporciona un reporte cuantitativo de células positivas por el antígeno. Además, funciona como un marcador de severidad, dado que existe una relación directa entre mayor número de células positivas y mayor riesgo de progresión clínica. (5)

Presenta una sensibilidad y especificidad comparable a la PCR. (36) Entre sus limitaciones se encuentra una menor sensibilidad en pacientes con neutropenia. (6) Se debe recalcar que este método diagnóstico detecta la presencia del virus asociado a las células, pero no identifica su presencia en un ambiente libre de célula, como el plasma, que es más indicativo de replicación viral activa. (47) Por último, dada su identificación en leucocitos, las muestras deben de procesarse rápidamente luego de la toma, debido a la vida media de los neutrófilos (6-8 horas). (48)

7.3.5 Reacción en cadena de polimerasa

El uso de estudio de ácidos nucleicos se ha convertido en el método preferido para el diagnóstico de CMV en el paciente inmunocomprometido. Este método se basa en la detección de ácidos nucleicos o carga viral del CMV en muestras clínicas, típicamente usándose muestra de sangre, aunque las muestras con mayor sensibilidad son las de sangre completa y muestras con leucocitos. (49) También es posible identificar la presencia del virus por medio de PCR en líquido cefalorraquídeo y en humor acuoso, en casos de enfermedad neurológica por CMV como encefalitis, meningitis y retinitis por CMV, respectivamente. (50)

La limitación de su uso en secreciones de lavado broncoalveolar para el diagnóstico de neumonía por CMV se basa en que puede haber eliminación de CMV en saliva y secreciones respiratorias, por lo tanto, en ausencia de signos clínicos y radiológicos compatibles, no necesariamente indica la presencia de neumonía por CMV. (51) En presencia de clínica sugestiva, la evidencia de ADN de CMV en lavado broncoalveolar puede ser útil para iniciar tratamiento, aunque dicho abordaje ha sido más descrito en trasplantados de pulmón. (51)

El principio básico de la PCR para CMV es generar una gran secuencia de copias genéticas de CMV que puedan ser detectadas. Este método tiene la capacidad de detectar infección incluso en etapas tempranas, cuando la carga viral es baja y previo a la producción de anticuerpos. (52)

Debido a su alta sensibilidad y la rapidez con la que se obtienen los resultados, se considera el estándar de oro para el diagnóstico de infección por CMV. Puede realizarse en búsqueda de un resultado cuantitativo o cualitativo; el primero es el preferido en cuanto a su importancia en pronóstico y seguimiento luego del inicio del tratamiento. (6) El método cualitativo, en cambio, no distingue entre ADN latente de replicación viral activa, por lo que no puede ser usado para estratificar la severidad de la infección activa ni para evaluar respuesta a tratamiento. (53)

Se debe reconocer que, dado que el CMV persiste de manera latente en diferentes células, el uso de la PCR podría detectar la presencia de un CMV inactivo. La infección activa por CMV se caracteriza por valores altos de carga viral o una tendencia de aumento en esta, mientras que una carga viral baja puede ser indicativo de una identificación de infección latente o subclínica. (53)

Para el seguimiento posterior al inicio del tratamiento, debe realizarse una toma de muestra cuantitativa el día de inicio y luego una monitorización semanal con PCR cuantitativa, debido a que la vida media del ADN de CMV es de 3-8 días. (54) El seguimiento con PCR debe continuar mientras el paciente se encuentre con tratamiento antiviral hasta que la carga viral sea indetectable. En caso de un nuevo aumento de carga viral después de un descenso inicial con tratamiento, ausencia de descenso luego de dos semanas de tratamiento o una meseta en su descenso, deberá sospecharse de una cepa resistente y realizarse una evaluación genética para su identificación. (2)

Es de relevancia recalcar que, en ausencia de estudios estandarizados entre laboratorios, cada laboratorio establece sus niveles de corte respectivos de acuerdo con la carga viral de la población local. Esto conlleva una importante heterogeneidad en cuanto a resultados, por lo que no se deben comparar los resultados de un laboratorio con los de otro. (2)

7.3.6 Histopatología

Es considerado el método más específico, especialmente para la detección de afectación orgánica. Sin embargo, presenta la limitante de ser invasivo y tener una sensibilidad limitada al sitio de toma de muestra y la habilidad del patólogo. (6) Las muestras se obtienen por medio de biopsia con aguja fina o cirugía abierta. Los sitios más frecuentemente biopsiados son los pulmones, el hígado y el sistema gastrointestinal, según la presentación clínica del paciente. (5)

7.4 Pronóstico

Numerosos estudios, incluidos metaanálisis, han descrito la presencia de mayor morbilidad y mortalidad en relación con la infección por CMV en el paciente críticamente enfermo

inmunocompetente. No obstante, debido a la heterogeneidad de estas investigaciones, las poblaciones pequeñas, la ausencia de análisis cuantitativos para detección de CMV en algunos estudios, y la falta de investigaciones realizadas de forma ciega, entre otros, existen limitaciones para una adecuada interpretación y comparación de datos. (3) A pesar de estas limitaciones, hay hallazgos consistentes que sugieren que en distintos escenarios de pacientes críticamente enfermos, principalmente sepsis y reactivación del CMV, los resultados son peores resultados; específicamente, mayor duración de ventilación mecánica, mayor incidencia de infecciones nosocomiales (neumonía asociada a ventilador, bacteriemia, infecciones fúngicas), mayor estancia en UCI y mayor mortalidad. (55–57)

La evidencia de reactivación de CMV y su relación con peores resultados todavía no es clara para diferenciar si la primera es causante de la segunda o si se trata de un marcador de peor pronóstico. Se han descrito tres posibles mecanismos para explicar esta relación entre CMV y peores resultados:

7.4.1 Lesión pulmonar directa o indirecta

Dado que los pulmones son un sitio principal de latencia del CMV y un sitio identificado en casos de reactivación y daño orgánico, la reactivación en estos órganos podría amplificar y perpetuar la lesión pulmonar por medio de toxicidad viral directa o alterando el balance entre las metaloproteinasas de matriz, así como sus inhibidores, lo que está relacionado con el desarrollo de síndrome de distrés respiratorio agudo. (58)

7.4.2 Amplificación de inflamación sistémica

El CMV se ha asociado con una respuesta inmune desregulada, mediada por citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa, IL-6, IL-8, IL-10, así como por una respuesta inapropiada de linfocitos CD8+ y macrófagos, lo que aumenta la lesión a órganos. (3)

7.4.3 Inmunosupresión secundaria que aumenta el riesgo de infecciones nosocomiales

La expresión de IL-10 estimulada por el CMV desempeña un papel inmunosupresor, que modifica la expresión del antígeno humano leucocitario, alterando subtipos de linfocitos T

de memoria. Esto conduce a un estado de inmunosupresión que aumenta el riesgo de infecciones nosocomiales. (8)

A continuación, se describen los principales estudios con significancia estadística que correlacionan peores resultados en pacientes con evidencia de reactivación por CMV.

Tabla 2. CMV y mortalidad

Año de publicación	Autores	Población	% de mortalidad entre CMV positivos y CMV negativos	Comentario
1990	Domart y colaboradores (59)	Mediastinitis posterior a cirugía cardíaca	55 vs. 37 ($p < 0,01$)	El grupo con mayor incidencia de CMV también presentaba mayor estancia en UCI ($p < 0,05$).
2005	Jaber y colaboradores (60)	UCI médica y quirúrgica	20 vs. 11 (P: 0,02)	El grupo con mayor incidencia de CMV también presentaba mayor estancia en UCI (P: 0,04), mayor tiempo con ventilación mecánica (P: 0,03) y mayor incidencia de bacteriemia (P: 0,05).
2006	Cook y colaboradores (61)	UCI quirúrgica	65 vs. 33 (P: 0,006)	El grupo con mayor incidencia de CMV también presentaba mayor estancia

				en UCI (P: 0,03).
2008	Ziemman y colaboradores (62)	UCI médica	28,6 vs. 10,9 (P: 0,048)	El grupo con mayor incidencia de CMV también presentaba mayor estancia en UCI (P: 0,001).
2009	Kalil y colaboradores (56)	UCI	OR 1,93 IC 95 % (1,29-2,98) [P: 0,01]	
2016	Ong y colaboradores (40)	Pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo con ventilación mecánica >4 días	Muerte para el día 90 46 vs. 28 ($p < 0,01$)	El grupo con mayor incidencia de CMV también presentaba mayor estancia en UCI (P: 0,01) y mayor tiempo con ventilación mecánica (P: 0,01).
2017	Lachance y colaboradores (57)	UCI médica, pacientes con ventilación mecánica	Aumento en mortalidad \times 2,5 con OR 2,55 IC 95 % (1,87-3,47) [$p < 0,001$]	El grupo con mayor incidencia de CMV también presentaba mayor estancia en UCI (P: 0,0002), mayor tiempo con ventilación mecánica (P: 0,001) y mayor incidencia de infecciones nosocomiales (neumonía asociada a ventilador,

				bacteriemia e infecciones fúngicas) ($p < 0,05$).
2021	Zhang y colaboradores (43)	UCI médica, pacientes con ventilación mecánica	69,2 vs. 19 % ($p < 0,01$)	El grupo con mayor incidencia de CMV también presentaba mayor estancia en UCI (P: 0,01) y mayor tiempo con ventilación mecánica (P: 0,001).

Fuente: Bhide M, Singh O, Nasa P, Juneja D. Cytomegalovirus infection in non-immunocompromised critically ill patients: A management perspective. World J Virol [Internet]. 25 de marzo de 2024 [citado 19 de febrero de 2025];13(1). Disponible en <https://www.wjgnet.com/2220-3249/full/v13/i1/89135.htm>

7.5 Tratamiento y prevención

En pacientes críticos con inmunocompromiso conocido existen guías establecidas para el manejo de la infección por CMV. Sin embargo, aún no se cuenta con guías para pacientes críticos inmunocompetentes. De momento, la recomendación es iniciar tratamiento luego de confirmar la presencia de la infección. (6)

El tratamiento, al igual que en cualquier otra enfermedad, debe de basarse en el índice riesgo/beneficio. Entre los retos del tratamiento se encuentra el perfil de efectos adversos de los tratamientos antivirales sobre la médula ósea y el riñón en un paciente que ya presenta daño o potencial riesgo de tener afectación de dichos órganos.

Por otro lado, la detección por medio de PCR o antígeno de CMV, a pesar de su alta sensibilidad, está directamente relacionada con una toma de muestra en la ventana adecuada. Esta debe realizarse dentro de las primeras dos semanas y no antes de los primeros tres días; además, se debe tomar en consideración que la positividad de las

muestras podría tratarse de ADN viral inocente o eliminación de antígeno, sin que ello implique invasión y daño de tejido. (6) Este aspecto resalta la importancia de identificar adecuadamente a la población de pacientes que serán estudiados y eventualmente tratados por la infección.

Hasta el momento, no existen criterios establecidos que definan cuáles pacientes deberían tamizarse por enfermedad por CMV. La recomendación de varios autores es tomar en consideración la población de riesgo específica —sepsis, quemadura, trauma, neumonía adquirida en UCI— y asociar estos cuadros a signos sugestivos de infección por CMV, tales como neumonía, fiebre de causa no clara y alteración hepática o del tracto gastrointestinal, para tamizar por la presencia de infección por CMV. En caso de detectarla, se debe valorar el inicio del tratamiento de acuerdo con el riesgo respectivo.

El uso de valoración inmunológica, tomando en consideración su importancia en cuanto a la respuesta inmune contra el virus, así como la determinación de niveles de interferón gamma producido por linfocitos T CD8+ específicos para CMV y función de células NK, podrían ser estrategias utilizadas a futuro como apoyo adicional para determinar cuáles pacientes se beneficiarían de tratamiento. (63)

7.5.1 Tratamiento preventivo

En cuanto al beneficio de tratar pacientes con carga viral detectada sin hallazgos de afectación orgánica, así como el tratamiento profiláctico contra CMV en pacientes inmunocompetentes, las recomendaciones no son tan claras. Con base en los factores de riesgo descritos previamente, la gran mayoría de pacientes en UCI estarían en riesgo para infección por CMV; sin embargo, la exposición de forma universal a tratamiento antiviral expondría a los pacientes a efectos tóxicos de medicamentos, y podría inducir un aumento en cepas de CMV resistentes, sin necesariamente ofrecer un beneficio real. (2)

Cowley y colaboradores realizaron un estudio aleatorizado controlado incluyendo 124 pacientes seropositivos por CMV sin inmunosupresión, los cuales fueron aleatorizados a recibir valaciclovir, valganciclovir o ningún tratamiento, valorando como resultado primario la reactivación de CMV, la cual efectivamente fue menor en los grupos tratados en

comparación con el control (Hazard Ratio = 0,14; 95 % IC 0,04-0,5). No obstante, a pesar de no valorar la mortalidad como objetivo, se observó que el grupo expuesto a valaciclovir profiláctico tuvo que detenerse de forma temprana debido al aumento en la tasa de mortalidad. Tampoco se logró demostrar cambios en cuanto a niveles de biomarcadores inflamatorios, como niveles de interleucina 6 o factor de necrosis tumoral alfa, a los días 14 y 29, a pesar de tratamiento preventivo. (64)

En el estudio "GRAIL II" llevado a cabo por Limaye y colaboradores, se utilizó valganciclovir/ganciclovir para prevenir reactivación de CMV en pacientes con lesión pulmonar aguda, con una población de 160 pacientes críticamente enfermos no inmunocomprometidos, seropositivos por CMV. Se dividió a los pacientes en un grupo de tratamiento con ganciclovir intravenoso por cinco días, seguido de ganciclovir IV o valganciclovir oral, y un grupo placebo. Al final del experimento, los pacientes expuestos a la profilaxis antiviral tuvieron menores tasas de reactivación de CMV en comparación con el grupo placebo (12 % vs. 39 %), sin observarse cambios en cuanto a parámetros inflamatorios, en este caso por medio de la medición de interleucina 6, entre ambos grupos. De igual manera, la mortalidad fue similar entre los grupos. (65)

En otro estudio de cohorte retrospectivo que comparó el uso de tratamiento con ganciclovir en el tratamiento preventivo de adultos inmunocompetentes con detección de ADN por CMV vs. grupo no tratado, no se evidenciaron diferencias estadísticas en cuanto a sobrevida o mortalidad a los treinta días ni a los doce meses. (66) En el estudio realizado por Papazian y colaboradores en diecinueve unidades de cuidados intensivos en Francia, en pacientes críticamente enfermos con ventilación mecánica, se valoró la efectividad de tratamiento preventivo con ganciclovir vs. placebo, y no se encontró diferencia significativa en días libres de ventilador o mortalidad a sesenta días. (67)

Con base en lo mencionado previamente, hasta el momento no hay evidencia para sustentar ni recomendar el uso de tratamiento antiviral profiláctico en pacientes críticamente enfermos sin inmunocompromiso previo.

7.5.2 Tratamiento

El tratamiento está indicado en caso de reactivación, idealmente documentada por medio de PCR, asociada con hallazgos clínicos de infección por CMV como los descritos previamente.

De acuerdo con la revisión de Papazian y colaboradores, se recomienda que el tratamiento ante la evidencia de replicación viral por CMV no se indique a menos que este se asocie a infiltrados pulmonares y al menos dos de los siguientes factores: ventilación mecánica prolongada, ausencia de agente bacteriano identificado, leucopenia, hemofagocitosis, enzimas hepáticas elevadas, hiperbilirrubinemia, fiebre o diarrea. (68)

En la Tabla 3 se describen los principales tratamientos para el manejo de la reactivación, sus mecanismos de acción, dosis, efectos adversos y consideraciones específicas.

Tabla 3. Tratamiento contra CMV

Medicamento	Mecanismo de acción	Dosis	Efectos adversos	Comentario
Ganciclovir	Análogo de nucleósido, inhibe ADN polimerasa viral. Requiere fosforilación intracelular, riesgo de resistencia.	5 mg/kg IV cada 12 h	Neutropenia severa.	Recomendado en casos amenazantes para la vida, alta carga viral, sospecha de malabsorción.
Valganciclovir	Prodroga de ganciclovir.	900 mg cada 12 h VO	Neutropenia, trombocitopenia, anemia, lesión	Disponibilidad oral equivalente a

			renal aguda.	ganciclovir IV. Menor riesgo de resistencia.
Foscarnet o fosfonoformato	No requiere fosforilación intracelular, lo que mantiene su actividad frente a cepas resistentes a ganciclovir.	90 mg/kg cada 12 h IV	Nefrotoxicidad.	Útil en casos de resistencia o efectos adversos por ganciclovir.
Cidofovir	Inhibe directamente la ADN polimerasa.	5 mg/kg IV semanal	Nefrotoxicidad en células de túbulo proximal, generando síndrome similar al síndrome de Fanconi.	Alternativa al foscarnet/fosfonoformato en situaciones de resistencia a ganciclovir.
Maribavir	Inhibe la kinasa humana (pUL97) codificada por CMV, requerida para la replicación viral.	400 mg VO cada 12 h	Náuseas, vómitos, diarrea y neutropenia.	No requiere corrección renal ni hepática. Usado en resistencia a ganciclovir, fosfonoformato y cidofovir.

Letermovir	Inhibe la terminasa viral de CMV.	480 mg cada 24 h VO o IV	Náuseas, vómitos, diarrea y edema.	Aprobado como profilaxis posterior a trasplante renal o trasplante de células madre hematopoyéticas.
Suero hiperinmune	Profilaxis inmune pasiva.	400 U/kg día 1, 4, 8; luego 200 U/kg día 12 y 16.	Efectos relacionados con la infusión, como fiebre, escalofríos y <i>rash</i> .	Terapia de rescate para infecciones recurrentes por CMV.

Fuente: Adaptada de Bhide M, Singh O, Nasa P, Juneja D. Cytomegalovirus infection in non-immunocompromised critically ill patients: A management perspective. World J Virol [Internet]. 25 de marzo de 2024 [citado 19 de febrero de 2025]; 13(1). Disponible en <https://www.wjgnet.com/2220-3249/full/v13/i1/89135.htm>

La duración del tratamiento debe ser individualizada. Las recomendaciones en el paciente críticamente enfermo sin inmunocompromiso previo son extrapoladas de acuerdo con los consensos del manejo de infección por CMV en pacientes con trasplante de órgano sólido, que establece los siguientes criterios para detener el tratamiento:

1. Evidencia por medio de PCR por CMV o antigenemia de infección indetectable. Se considera erradicación por debajo del límite inferior de cuantificación en al menos un estudio de alta sensibilidad o dos estudios menos sensibles con resultados negativos consecutivos.
2. Evidencia clínica de resolución de la infección.

3. Al menos 2-3 semanas de tratamiento. (69)

El uso de prevención secundaria no se asocia a menor recurrencia, por lo que no está recomendado en pacientes críticamente enfermos. (2)

Conclusiones

La reactivación del citomegalovirus (CMV) en pacientes críticamente enfermos sin inmunocompromiso previo es un fenómeno cada vez más reconocido en la literatura médica. Aunque históricamente se ha considerado un problema exclusivo de pacientes inmunosuprimidos, la evidencia actual sugiere que la desregulación inmune secundaria a la enfermedad crítica puede predisponer a la reactivación viral, con potenciales implicaciones clínicas.

Los estudios revisados indican que la presencia de factores como la sepsis, el uso prolongado de ventilación mecánica, la estancia hospitalaria extendida y la administración de múltiples inmunosupresores contribuyen a un estado de disfunción inmunitaria que facilita la reactivación del CMV. Sin embargo, persiste la controversia sobre si la reactivación viral es un factor causal en el deterioro clínico de estos pacientes o simplemente un marcador de gravedad.

Desde el punto de vista diagnóstico, la reacción en cadena de polimerasa (PCR) cuantitativa en sangre se ha consolidado como la herramienta de referencia para la detección de viremia activa, aunque la antigenemia pp65 y los estudios histopatológicos siguen teniendo un rol en casos específicos. La identificación precoz de la reactivación de CMV es fundamental, ya que su asociación con un aumento en la morbilidad, la prolongación de la ventilación mecánica y un mayor riesgo de infecciones nosocomiales podría justificar estrategias de monitoreo más sistemáticas en unidades de cuidados intensivos (UCI).

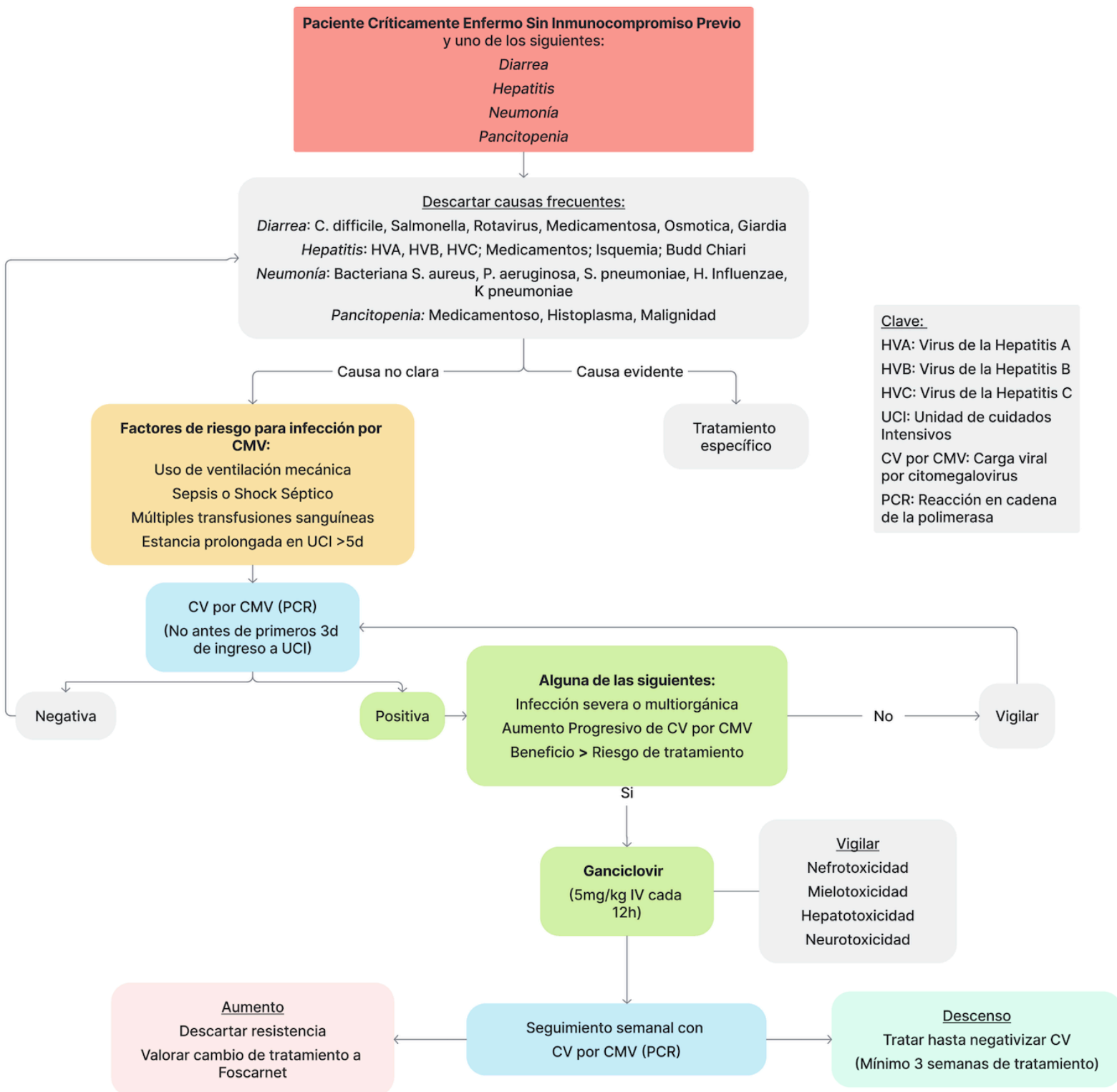
El tratamiento antiviral con ganciclovir o valganciclovir se recomienda en casos de reactivación con afectación orgánica evidente, mientras que el uso de terapias antivirales profilácticas en esta población sigue siendo un tema de debate. La resistencia viral y los

efectos adversos hematológicos y renales de estos fármacos representan un desafío terapéutico que debe ser considerado en la toma de decisiones clínicas.

En conclusión, la reactivación del CMV en pacientes críticamente enfermos inmunocompetentes es un fenómeno clínicamente relevante con implicaciones pronósticas importantes. Si bien los estudios actuales sugieren una correlación entre la reactivación viral y peores desenlaces, se requieren investigaciones adicionales para establecer una relación causal definitiva y desarrollar estrategias óptimas de manejo. La identificación temprana de pacientes de alto riesgo y el uso racional de herramientas diagnósticas y terapéuticas podrían contribuir a mejorar los resultados clínicos en esta población.

Anexos - Algoritmo de manejo

Algoritmo de Manejo de Infección por CMV en Paciente Críticamente Enfermo Sin Inmunocompromiso Previo



Referencias

1. Limaye AP, Boeckh M. CMV in critically ill patients: pathogen or bystander? *Rev Med Virol.* noviembre de 2010;20(6):372-9.
2. Bhide M, Singh O, Nasa P, Juneja D. Cytomegalovirus infection in non-immunocompromised critically ill patients: A management perspective. *World J Virol* [Internet]. 25 de marzo de 2024 [citado 19 de febrero de 2025];13(1). Disponible en <https://www.wjgnet.com/2220-3249/full/v13/i1/89135.htm>
3. Imlay H, Limaye AP. Current Understanding of Cytomegalovirus Reactivation in Critical Illness. *J Infect Dis.* 5 de marzo de 2020;221(Supplement_1):S94-102.
4. Klemola E. Cytomegalovirus as a Possible Cause of a Disease Resembling Infectious Mononucleosis.
5. Dioverti MV. Cytomegalovirus. 15 de julio de 2016;
6. Al-Omari A, Aljamaan F, Alhazzani W, Salih S, Arabi Y. Cytomegalovirus infection in immunocompetent critically ill adults: literature review. *Ann Intensive Care.* diciembre de 2016;6(1):110.
7. Stowell JD, Forlin-Passoni D, Din E, Radford K, Brown D, White A, et al. Cytomegalovirus Survival on Common Environmental Surfaces: Opportunities for Viral Transmission. *J Infect Dis.* 15 de enero de 2012;205(2):211-4.
8. Tu W, Rao S. Mechanisms Underlying T Cell Immunosenescence: Aging and Cytomegalovirus Infection. *Front Microbiol* [Internet]. 27 de diciembre de 2016 [citado 27 de febrero de 2025];7. Disponible en <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2016.02111/full>
9. Frantzeskaki FG, Karampi ES, Kottaridi C, Alepaki M, Routsis C, Tzanela M, et al. Cytomegalovirus reactivation in a general, nonimmunosuppressed intensive care unit population: Incidence, risk factors, associations with organ dysfunction, and

- inflammatory biomarkers. *J Crit Care*. abril de 2015;30(2):276-81.
10. Chaplin DD. Overview of the immune response. *J Allergy Clin Immunol*. febrero de 2010;125(2):S3-23.
 11. Ojcius D, Saïd-Sadier N. Alarmins, inflammasomes and immunity. *Biomed J*. 2012;35(6):437.
 12. Hashiba M, Huq A, Tomino A, Hirakawa A, Hattori T, Miyabe H, et al. Neutrophil extracellular traps in patients with sepsis. *J Surg Res*. marzo de 2015;194(1):248-54.
 13. Serrano MA, Gomes AMC, Fernandes SM. Monitoring of the Forgotten Immune System during Critical Illness—A Narrative Review. *Medicina (Mex)*. 28 de diciembre de 2022;59(1):61.
 14. Scrivano L, Sinzger C, Nitschko H, Koszinowski UH, Adler B. HCMV Spread and Cell Tropism are Determined by Distinct Virus Populations. Britt WJ, editor. *PLoS Pathog*. 13 de enero de 2011;7(1):e1001256.
 15. La Rosa C, Diamond DJ. The Immune Response to Human CMV. *Future Virol*. marzo de 2012;7(3):279-93.
 16. Vivier E, Raulet DH, Moretta A, Caligiuri MA, Zitvogel L, Lanier LL, et al. Innate or Adaptive Immunity? The Example of Natural Killer Cells. *Science*. 7 de enero de 2011;331(6013):44-9.
 17. Macagno A, Bernasconi NL, Vanzetta F, Dander E, Sarasini A, Revello MG, et al. Isolation of Human Monoclonal Antibodies That Potently Neutralize Human Cytomegalovirus Infection by Targeting Different Epitopes on the gH/gL/UL128-131A Complex. *J Virol*. 15 de enero de 2010;84(2):1005-13.
 18. Wang D, Shenk T. Human cytomegalovirus virion protein complex required for epithelial and endothelial cell tropism. *Proc Natl Acad Sci*. 13 de diciembre de 2005;102(50):18153-8.

19. Van Leeuwen EMM, Remmerswaal EBM, Heemskerk MHM, Ten Berge IJM, Van Lier RAW. Strong selection of virus-specific cytotoxic CD4+ T-cell clones during primary human cytomegalovirus infection. *Blood*. 1 de noviembre de 2006;108(9):3121-7.
20. Hertoghs KML, Moerland PD, Van Stijn A, Remmerswaal EBM, Yong SL, Van De Berg PJEJ, et al. Molecular profiling of cytomegalovirus-induced human CD8+ T cell differentiation. *J Clin Invest*. 1 de noviembre de 2010;120(11):4077-90.
21. Karrer U, Sierro S, Wagner M, Oxenius A, Hengel H, Koszinowski UH, et al. Memory Inflation: Continuous Accumulation of Antiviral CD8+ T Cells Over Time. *J Immunol*. 15 de febrero de 2003;170(4):2022-9.
22. Chidrawar S, Khan N, Wei W, McLarnon A, Smith N, Nayak L, et al. Cytomegalovirus-seropositivity has a profound influence on the magnitude of major lymphoid subsets within healthy individuals. *Clin Exp Immunol*. 2 de febrero de 2009;155(3):423-32.
23. Pawelec G, Derhovanessian E, Larbi A, Strindhall J, Wikby A. Cytomegalovirus and human immunosenescence. *Rev Med Virol*. enero de 2009;19(1):47-56.
24. Klenerman P, Oxenius A. T cell responses to cytomegalovirus. *Nat Rev Immunol*. junio de 2016;16(6):367-77.
25. Bitmansour AD, Douek DC, Maino VC, Picker LJ. Direct Ex Vivo Analysis of Human CD4+ Memory T Cell Activation Requirements at the Single Clonotype Level. *J Immunol*. 1 de agosto de 2002;169(3):1207-18.
26. Vieira Braga FA, Hertoghs KML, Van Lier RAW, Van Gisbergen KPJM. Molecular characterization of HCMV-specific immune responses: Parallels between CD8+ T cells, CD4+ T cells, and NK cells. *Eur J Immunol*. septiembre de 2015;45(9):2433-45.
27. Surbatovic M, Vojvodic D, Khan W. Immune Response in Critically Ill Patients. *Mediators Inflamm*. 16 de julio de 2018;2018:1-3.
28. Danahy DB, Strother RK, Badovinac VP, Griffith TS. Clinical and Experimental Sepsis

- Impairs CD8 T-Cell-Mediated Immunity. *Crit Rev Immunol.* 2016;36(1):57-74.
29. Darden DB, Dong X, Brusko MA, Kelly L, Fenner B, Rincon JC, et al. A Novel Single Cell RNA-seq Analysis of Non-Myeloid Circulating Cells in Late Sepsis. *Front Immunol.* 16 de agosto de 2021;12:696536.
 30. Zivkovic AR, Decker SO, Zirnstein AC, Sigl A, Schmidt K, Weigand MA, et al. A Sustained Reduction in Serum Cholinesterase Enzyme Activity Predicts Patient Outcome following Sepsis. *Mediators Inflamm.* 2018;2018:1-10.
 31. Patel JM, Sapey E, Parekh D, Scott A, Dosanjh D, Gao F, et al. Sepsis Induces a Dysregulated Neutrophil Phenotype That Is Associated with Increased Mortality. *Mediators Inflamm.* 2018;2018:1-10.
 32. Liu X, Shen Y, Wang H, Ge Q, Fei A, Pan S. Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Sepsis: A Prospective Observational Study. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:1-8.
 33. Solano C, Benet I, Clari MA, Nieto J, De La Camara R, Lopez J, et al. Enumeration of cytomegalovirus-specific interferon CD8+ and CD4+ T cells early after allogeneic stem cell transplantation may identify patients at risk of active cytomegalovirus infection. *Haematologica.* 1 de septiembre de 2008;93(9):1434-6.
 34. Clari MA, Aguilar G, Benet I, Belda J, Giménez E, Bravo D, et al. Evaluation of cytomegalovirus (CMV)-specific t-cell immunity for the assessment of the risk of active CMV infection in non-immunosuppressed surgical and trauma intensive care unit patients: CMV in ICU Patients. *J Med Virol.* octubre de 2013;85(10):1802-10.
 35. Chiche L, Forel JM, Thomas G, Farnarier C, Cognet C, Guervilly C, et al. Interferon- γ production by natural killer cells and cytomegalovirus in critically ill patients*: *Crit Care Med.* diciembre de 2012;40(12):3162-9.
 36. Osawa R, Singh N. Cytomegalovirus infection in critically ill patients: a systematic review. *Crit Care.* 14 de mayo de 2009;13(3):R68.

37. Kalil AC, Florescu DF. Prevalence and mortality associated with cytomegalovirus infection in nonimmunosuppressed patients in the intensive care unit*: Crit Care Med. agosto de 2009;37(8):2350-8.
38. Von Muller L, Klemm A, Weiss M, Schneider M, Suger-Wiedeck H, Durmus N, et al. Active Cytomegalovirus Infection in Patients with Septic Shock. Emerg Infect Dis. octubre de 2006;12(10):1517-22.
39. Limaye AP, Kirby KA, Rubenfeld GD, Leisenring WM, Bulger EM, Neff MJ, et al. Cytomegalovirus Reactivation in Critically Ill Immunocompetent Patients.
40. Ong DSY. Cytomegalovirus reactivation and mortality in patients with acute respiratory distress syndrome.
41. Chiche L, Forel JM, Roch A, Guervilly C, Pauly V, Allardet-Servent J, et al. Active cytomegalovirus infection is common in mechanically ventilated medical intensive care unit patients*: Crit Care Med. junio de 2009;37(6):1850-7.
42. Rafailidis PI, Mourtzoukou EG, Varbobitis IC, Falagas ME. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. Virol J. diciembre de 2008;5(1):47.
43. Yoon J, Lee J, Kim DS, Lee JW, Hong SW, Hwang HW, et al. Endoscopic features and clinical outcomes of cytomegalovirus gastroenterocolitis in immunocompetent patients. Sci Rep. 18 de marzo de 2021;11(1):6284.
44. Sherman S, Eytan O, Justo D. State of the art paper Thrombosis associated with acute cytomegalovirus infection: a narrative review. Arch Med Sci. 2014;6:1186-90.
45. Delforge ML, Desomberg L, Montesinos I. Evaluation of the new LIAISON ® CMV IgG, IgM and IgG Avidity II assays. J Clin Virol. noviembre de 2015;72:42-5.
46. Abate D, Saldan A, Fiscon M, Cofano S, Paciolla A, Furian L, et al. Evaluation of Cytomegalovirus (CMV)-Specific T Cell Immune Reconstitution Revealed That Baseline

Antiviral Immunity, Prophylaxis, or Preemptive Therapy but not Antithymocyte Globulin Treatment Contribute to CMV-Specific T Cell Reconstitution in Kidney Transplant Recipients. *J Infect Dis.* 15 de agosto de 2010;202(4):585-94.

47. Garrigue I, Doussau A, Asselineau J, Bricout H, Couzi L, Rio C, et al. Prediction of Cytomegalovirus (CMV) Plasma Load from Evaluation of CMV Whole-Blood Load in Samples from Renal Transplant Recipients. *J Clin Microbiol.* febrero de 2008;46(2):493-8.
48. Alice T, Enrietto M, Pittaluga F, Varetto S, Franchello A, Marchiaro G, et al. Quantitation of cytomegalovirus DNA by real-time polymerase chain reaction in peripheral blood specimens of patients with solid organ transplants: Comparison with end-point PCR and pp65 antigen test. *J Med Virol.* julio de 2006;78(7):915-22.
49. Gerna G, Furione M, Baldanti F, Sarasini A. Comparative quantitation of human cytomegalovirus DNA in blood leukocytes and plasma of transplant and AIDS patients. *J Clin Microbiol.* noviembre de 1994;32(11):2709-17.
50. Eid AJ, Bakri SJ, Kijpittayarit S, Razonable RR. Clinical features and outcomes of cytomegalovirus retinitis after transplantation. *Transpl Infect Dis.* febrero de 2008;10(1):13-8.
51. Chemaly RF, Yen-Lieberman B, Chapman J, Reilly A, Bekele BN, Gordon SM, et al. Clinical Utility of Cytomegalovirus Viral Load in Bronchoalveolar Lavage in Lung Transplant Recipients. *Am J Transplant.* marzo de 2005;5(3):544-8.
52. Larsson S, Soderberg-Naucler C, Wang FZ, Moller E. Cytomegalovirus DNA can be detected in peripheral blood mononuclear cells from all seropositive and most seronegative healthy blood donors over time. *Transfusion (Paris).* marzo de 1998;38(3):271-8.
53. Razonable RR, Paya CV, Smith TF. Role of the Laboratory in Diagnosis and Management of Cytomegalovirus Infection in Hematopoietic Stem Cell and Solid-Organ Transplant Recipients. *J Clin Microbiol.* marzo de 2002;40(3):746-52.

54. Humar A, Kumar D, Boivin G, Caliendo AM. Cytomegalovirus (CMV) Virus Load Kinetics to Predict Recurrent Disease in Solid-Organ Transplant Patients with CMV Disease. *J Infect Dis.* 15 de septiembre de 2002;186(6):829-33.
55. Limaye AP, Kirby KA, Rubenfeld GD, Leisenring WM, Bulger EM, Neff MJ, et al. Cytomegalovirus Reactivation in Critically Ill Immunocompetent Patients.
56. Kalil AC, Florescu DF. Prevalence and mortality associated with cytomegalovirus infection in nonimmunosuppressed patients in the intensive care unit*: *Crit Care Med.* agosto de 2009;37(8):2350-8.
57. Lachance P, Chen J, Featherstone R, Sligl WI. Association Between Cytomegalovirus Reactivation and Clinical Outcomes in Immunocompetent Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Open Forum Infect Dis.* 1 de abril de 2017;4(2):ofx029.
58. Estes G, Luzón E, Sarmiento E, Gómez-Caro R, Steinle A, Murphy G, et al. Altered MicroRNA Expression after Infection with Human Cytomegalovirus Leads to TIMP3 Downregulation and Increased Shedding of Metalloprotease Substrates, Including MICA. *J Immunol.* 1 de agosto de 2014;193(3):1344-52.
59. Domart Y, Trouillet JL, Fagon JY, Chastre J, Brun-Vezinet F, Gibert C. Incidence and Morbidity of Cytomegaloviral Infection in Patients with Mediastinitis following Cardiac Surgery. *Chest.* enero de 1990;97(1):18-22.
60. Jaber S, Chanques G, Borry J, Souche B, Verdier R, Perrigault PF, et al. Cytomegalovirus Infection in Critically Ill Patients. *Chest.* enero de 2005;127(1):233-41.
61. Cook CH, Trgovcich J, Zimmerman PD, Zhang Y, Sedmak DD. Lipopolysaccharide, Tumor Necrosis Factor Alpha, or Interleukin-1 β Triggers Reactivation of Latent Cytomegalovirus in Immunocompetent Mice. *J Virol.* 15 de septiembre de 2006;80(18):9151-8.
62. Ziemann M, Sedemund-Adib B, Reiland P, Schmucker P, Hennig H. Increased mortality in

- long-term intensive care patients with active cytomegalovirus infection*: Crit Care Med. diciembre de 2008;36(12):3145-50.
63. Chiche L, Forel JM, Thomas G, Farnarier C, Cognet C, Guervilly C, et al. Interferon- γ production by natural killer cells and cytomegalovirus in critically ill patients*: Crit Care Med. diciembre de 2012;40(12):3162-9.
 64. Cowley NJ, Owen A, Shiels SC, Millar J, Woolley R, Ives N, et al. Safety and Efficacy of Antiviral Therapy for Prevention of Cytomegalovirus Reactivation in Immunocompetent Critically Ill Patients: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 1 de junio de 2017;177(6):774.
 65. Limaye AP, Stapleton RD, Peng L, Gunn SR, Kimball LE, Hyzy R, et al. Effect of Ganciclovir on IL-6 Levels Among Cytomegalovirus-Seropositive Adults With Critical Illness: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 22 de agosto de 2017;318(8):731.
 66. Berengua C, Miró E, Gutiérrez C, Sánchez M, Mulero A, Ramos P, et al. Detection of cytomegalovirus in bronchoalveolar lavage fluid from immunocompromised patients with pneumonitis by viral culture and DNA quantification. J Virol Methods. julio de 2023;317:114743.
 67. The Preemptive Herpesviridae Treatment Study Group, REVA Network, Papazian L, Jaber S, Hraiech S, Baumstarck K, Cayot-Constantin S, et al. Preemptive ganciclovir for mechanically ventilated patients with cytomegalovirus reactivation. Ann Intensive Care. diciembre de 2021;11(1):33.
 68. Papazian L, Hraiech S, Lehingue S, Roch A, Chiche L, Wiramus S, et al. Cytomegalovirus reactivation in ICU patients. Intensive Care Med. enero de 2016;42(1):28-37.
 69. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. Transplantation. junio de 2018;102(6):900-31.