

## Citomegalovirus en las Unidades de Quemados

Cecilia Ramírez Santillán<sup>1</sup>, Isabel Torres Beceiro<sup>2</sup>, Angelina Cañizares Castellanos<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Bióloga Interna Residente, <sup>2</sup>Farmacéutica Interna Residente

<sup>3</sup>Facultativo Especialista de Área de Microbiología

Servicio de Microbiología

Xerencia de Xestión Integrada A Coruña. España

email: [cecilia.de.la.luna.ramirez.santillan@sergas.es](mailto:cecilia.de.la.luna.ramirez.santillan@sergas.es)

El citomegalovirus humano (CMVH), anteriormente denominado herpesvirus humano 5, es un miembro de la familia *Herpesviridae*, que incluye los virus herpes simplex 1 y 2, el virus varicela-zoster, el virus de Epstein-Barr y los herpesvirus humanos 6, 7 y 8.

Se trata de un virus con una distribución mundial que infecta a humanos de todas las edades, no existiendo un patrón de transmisión estacional. La seroprevalencia del CMVH aumenta con la edad en todas las poblaciones y varía entre el 40 y el 100%. El virus es adquirido en la infancia y la prevalencia es más ele-

vada entre personas de nivel socioeconómico bajo.

Se puede transmitir vertical y horizontalmente y las infecciones que produce se clasifican como congénitas, perinatales y postnatales en función del momento en que se producen. La mayoría de las infecciones son adquiridas mediante contacto directo y estrecho con individuos que portan el virus. Puesto que ha sido detectado en numerosos fluidos corporales (incluyendo saliva, orina, leche materna, heces, sangre, etc.) la transmisión puede ocurrir de múltiples maneras. Además puede ser

excretado durante semanas, meses o incluso años después de una infección primaria.

Al igual que en las infecciones causadas por otros herpesvirus, tras la infección primaria por CMVH se produce una infección persistente o latente, pudiéndose encontrar el virus en diferentes tejidos, en células endoteliales y en leucocitos. Puede ser transmitido, por tanto, a través de transfusiones de productos sanguíneos y mediante el trasplante de distintos órganos y tejidos. Así mismo, la reactivación del virus puede ocurrir en respuesta a diferentes estímulos, particularmente en los casos de inmunosupresión.

La infección por CMVH es común y generalmente asintomática en niños y adultos sanos; sin embargo, en pacientes inmunodeprimidos está asociada a cuadros de distinta gravedad, produciendo desde cuadros febriles hasta enfermedades causadas por una extensa diseminación del virus (neumonía, encefalitis, hepatitis, colitis, etc.) con una considerable morbilidad y mortalidad asociada.

Las personas que sufren lesiones por quemaduras graves pueden considerarse un subgrupo dentro de los pacientes inmunodeprimidos,

con características propias que los hacen especialmente susceptibles a sufrir infecciones (pérdida de la barrera cutánea, uso generalizado de catéteres, tubos endotraqueales y otros dispositivos, alteración de la capacidad funcional de las células T, etc.). Las infecciones bacterianas son una causa frecuente de muerte en los pacientes quemados; sin embargo, el papel de algunas infecciones virales en el curso clínico de estos pacientes está aún por definir, especialmente en el caso de los herpesvirus como el virus herpes simplex y el CMVH. Desde hace décadas se han realizado estudios con modelos animales para ampliar el conocimiento de la infección por CMVH en pacientes quemados. Shelby y Stanley en 1987 observaron una tasa de transmisión de la enfermedad entre el 50 y el 60% al trasplantar injertos de piel procedentes de ratones infectados por CMV a ratones seronegativos. Varios estudios con este modelo animal han demostrado que la infección por CMV aumenta la susceptibilidad a infecciones bacterianas secundarias. Hamilton *et al.* durante la década de los 70 y los 80, concluyeron que la infección por CMV en ratones disminuía la respuesta inflamatoria

mediante una reducción de la respuesta migratoria leucocitaria.

En 1985 Tancrede *et al.* propusieron que la translocación bacteriana desde el tracto gastrointestinal a los nódulos linfáticos mesentéricos y a la sangre podía ser una posible fuente de infección en pacientes con quemaduras o sometidos a otros tipos de estrés severo. Cinco años después Erickson *et al.* demostraron que en ratones con quemaduras expuestos al CMV, se producía un nivel significativamente más alto de translocación bacteriana hacia los nódulos linfáticos que en los ratones sin quemaduras o con quemaduras pero no infectados por CMV.

En 2001 Kobayashi *et al.* analizaron la respuesta de las células T en ratones con lesiones por quemaduras. Encontraron que el 85% de estos ratones expuestos al CMV morían en un plazo de 9 días, mientras que los ratones sin quemaduras expuestos al virus tuvieron una tasa de mortalidad en el mismo periodo del 20%. En estudios posteriores estos mismos autores atribuyeron estos resultados a la incapacidad de las células T de los ratones con quemaduras para combatir adecuadamente la infección por el CMV.

En cuanto a la experiencia clínica, el primer artículo sobre CMVH en pacientes quemados fue publicado en 1970 por Nash *et al.* Seis años después, Seeman *et al.* revisaron una serie de 74 pacientes con quemaduras de tercer grado en más del 20% de su cuerpo y que recibieron tanto transfusiones de sangre como injertos de piel. El 27% eran seronegativos y el 73% seropositivos para el CMVH; del total de pacientes infectados, tres fallecieron debido a neumonía compatible con una infección diseminada por CMVH. En 1980 estos autores publicaron un artículo en el que estimaban la tasa de mortalidad atribuible a infección sistémica causada por CMVH del 4,6%.

Linneman *et al.* (1981) analizaron prospectivamente mediante técnicas serológicas y cultivos celulares las infecciones por CMVH en niños con quemaduras y detectaron una tasa de infección del 33%. Además correlacionaron la infección por CMVH con quemaduras más severas y con un mayor número de transfusiones de sangre y de injertos de piel recibidos.

Dos estudios similares realizados por Kealey *et al.* (1987) y por Bale *et al.* (1990) mostraron que el 22.5 y el 18.6% de los pacientes seronegativos incluidos en sus estudios experi-

mentaron seroconversión respectivamente. La seroconversión se correlacionó significativamente con el número de unidades de sangre y de productos sanguíneos transfundidos así como con la duración de la estancia hospitalaria. Dentro de los pacientes seropositivos, en un 56 y en un 52% respectivamente se produjo la reactivación del virus. Esta reactivación se asoció con la severidad de las quemaduras, el número de transfusiones y el tiempo de estancia hospitalaria. Según estos estudios, la infección por CMVH no parecía contribuir al aumento de la mortalidad ni de la morbilidad de los pacientes afectados.

En 1996 Kealey *et al.* estudiaron la incidencia de la transmisión del CMVH mediante injertos de piel, y encontraron que un 22.7% de los pacientes seronegativos experimentaron seroconversión después de recibir un trasplante de este tipo.

Años después, Bordes *et al.* (2010) obtuvieron resultados no muy alejados de los publicados anteriormente; el 72% de los pacientes eran seropositivos para CMVH en el momento de su ingreso y de éstos un 71% experimentó reactivación viral. El 12,5% de los pacientes sero-

negativos experimentó seroconversión. Estos autores además evaluaron la carga viral de los pacientes mediante PCR cuantitativa a tiempo real y concluyeron que los pacientes con una carga viral superior a 1000 copias/ml experimentaron un mayor número de infecciones graves, recibieron más transfusiones de sangre, necesitaron ventilación mecánica durante más tiempo y estuvieron más tiempo ingresados en UCI que los pacientes en los que la carga viral era negativa o inferior a 1000 copias/ml. Al igual que en estudios previos no encontraron diferencias significativas en la tasa de mortalidad de ambos grupos.

En la literatura también encontramos varios trabajos que describen casos concretos de pacientes quemados infectados por CMVH. En 2007 Augris *et al.* publicaron dos casos de primoinfección por CMVH en pacientes con quemaduras severas. En ambos casos, tras dos meses de ingreso aproximadamente, los pacientes experimentaron fiebre que persistió a pesar de la administración de tratamiento antibiótico empírico. En uno de los pacientes la fiebre se acompañó de linfocitosis, colestasis y elevación de la procalcitonina y en el otro

de síntomas digestivos como vómitos, diarrea sanguinolenta y colestasis moderada. En ninguno de los casos se encontró un foco infeccioso a pesar de la realización de cultivos estándar y de las pruebas radiológicas llevadas a cabo. Mediante una PCR cuantitativa a tiempo real se detectó una carga viral de CMVH de 500.000 copias/ml de suero en un paciente y de un millón de copias/ml de suero en el otro, compatibles con una infección activa. También realizaron retrospectivamente estudios serológicos pareados, quedando demostrado que habían experimentado seroconversión durante su ingreso hospitalario, siendo las transfusiones de sangre y los injertos de piel las únicas fuentes posibles de adquisición del virus. A pesar de la administración de ganciclovir ambos pacientes fallecieron. Según los autores, las graves consecuencias que puede tener la infección por CMVH en pacientes quemados, hace que sea importante considerar esta infección como parte del enfoque sistemático del manejo de los pacientes con fiebre persistente, especialmente si está asociada con síntomas digestivos o hepáticos o con un deterioro del estado general del paciente.

En 2015 Gibbs *et al.* publicaron el caso de un hombre de 41 años sometido a múltiples desbridamientos y que recibió varios injertos de piel. Unos cuarenta días después de su ingreso sufrió una hemorragia intestinal debido a una úlcera en el colon ascendente. Se realizó una biopsia del mismo, la cual se analizó quedando demostrado que se trataba de una colitis por CMVH. En ese momento se pautó ganciclovir al paciente y a partir entonces los autores observaron una mejora general del mismo. Los recuentos de los cultivos cuantitativos de sus heridas disminuyeron pese a que no se modificaron los agentes tópicos ni los antibióticos sistémicos que le administraban. Sus niveles de prealbúmina aumentaron sin hacer grandes cambios a su régimen alimenticio y la adhesión global de sus injertos mejoró.

Los artículos que abordan el enfoque terapéutico de los pacientes quemados infectados por el CMVH son escasos. Munster *et al.* (1988) investigaron el efecto de la administración de infusiones de inmunoglobulina intravenosa. Aunque la terapia con IgG conducía al desarrollo de elevados niveles de anticuerpos específicos contra el CMVH, no pudieron demostrar si

esta terapia influía favorablemente en el curso clínico de la infección. A día de hoy la revisión de la literatura pertinente no permite establecer recomendaciones específicas para el uso terapéutico de ganciclovir, foscarnet o cidofovir para el tratamiento del CMV en pacientes quemados.

En resumen, los pacientes con lesiones severas debido a quemaduras que son seronegativos están en riesgo de desarrollar seroconversión, mientras que los pacientes seropositivos tienen una elevada probabilidad de experimentar la reactivación del virus. La infección por CMV en estos pacientes está asociada a un amplio espectro de cuadros clínicos (desde fiebre leve hasta diseminación viral extensa con aparición de manifestaciones a nivel de varios órganos). Las lesiones por quemaduras pueden conducir a la inmunosupresión de los pacientes por sí mismas siendo más susceptibles a la infección por CMVH y ésta, a su vez, agrava la situación mediante la disminución o evasión de la inmunidad celular. Además esta infección puede dar lugar a una mayor tasa de infecciones por bacterias y a una mayor incidencia de translocación bacteriana. Los episo-

dios de sepsis siguen siendo una de las principales causas de muerte de los pacientes con quemaduras severas. Atribuir alguno de estos episodios directamente a la infección por CMV sigue siendo controvertido, se requieren nuevas investigaciones que aborden este tema para poder extraer conclusiones más sólidas.

Los pacientes con quemaduras severas están expuestos rutinariamente a varias fuentes de infección por CMVH: reciben numerosas transfusiones de sangre y productos sanguíneos y sus heridas son habitualmente cubiertas con injertos de piel. Con objeto de reducir la transmisión de CMVH asociada a transfusiones en pacientes seronegativos, algunos autores afirman que debería considerarse el uso de sangre filtrada o pobre en leucocitos.

El abordaje terapéutico y profiláctico de esta infección en el paciente con quemaduras severas aún no está establecido y se requieren investigaciones más profundas para evaluar los efectos de la terapia antiviral en los mismos. Considerando la falta de datos definitivos sobre la infección por CMVH en pacientes quemados, algunos autores sugieren que las pruebas serológicas deberían ser parte de la

investigación inicial en el momento del ingreso, y que la PCR de CMVH en sangre con medición de la carga viral debería realizarse en presencia de cualquier cuadro de sepsis de etiología inexplicable. Así mismo consideran necesario el desarrollo de guías para el screening y seguimiento de los pacientes CMVH negativos y para el uso adecuado de productos sanguíneos e injertos de piel.

A pesar de que las primeras publicaciones acerca de la infección por CMVH en pacientes con quemaduras severas datan de hace casi cinco décadas, los resultados publicados hasta la fecha son escasos y extraídos de trabajos realizados con un número insuficiente de pacientes. Estos artículos ponen de manifiesto la especial importancia de la reactivación viral en estos pacientes, por lo que parece necesario llevar a cabo nuevas investigaciones que permitan conocer tanto los factores de riesgo para que ésta se produzca, como su asociación con un peor pronóstico y en función de estos resultados establecer los posibles abordajes profilácticos y terapéuticos de esta infección.

#### Más información en:

Papazian L, Hraiech S, Lehingue S, et al. Cytomegalovirus reactivation in ICU patients. *Intensive Care Med*. 2016;42:28-37.

Gibbs JT, Zieger M, Sood R. Cytomegalovirus Colitis in a Burn Patient. *J Burn Care Res*. 2016;37:e298-300.

Sissons JG, Wills MR. How understanding immunology contributes to managing CMV disease in immunosuppressed patients: now and in future. *Med Microbiol Immunol*. 2015;204:307-16.

Bordes J, Goutorbe P, Montcriol A, et al. Cytomegalovirus reactivation in critically ill burn patients: it's time to worry about it!. *Crit Care*. 2014;18:410.

Bordes J, Maslin J, Prunet B, et al. Cytomegalovirus infection in severe burn patients monitoring by real-time polymerase chain reaction: A prospective study. *Burns*. 2011;37:434-9.

*Citomegalovirus en las unidades de quemados*

---

Augris C, Benyamina M, Rozenberg F, et al. Case report: cytomegalovirus primoinfection may be associated with severe outcome in burns. *Ann Burns Fire Disasters.* 2007;20:216-8.

Rennekampff HO, Hamprecht K. Cytomegalovirus infection in burns: a review. *J Med Microbiol.* 2006;55:483-7.

Tenenhaus M, Rennekampff HO, Pfau M, et al. Cytomegalovirus and burns: current perceptions, awareness, diagnosis, and management strategies in the United States and Germany. *J Burn Care Res.* 2006;27:281-8.