

INFECCION POR CITOMEGALOVIRUS CON COMPROMISO HEPATICO EN ADULTOS INMUNOCOMPETENTES

CLAUDIA VUJACICH, GABRIELA VIDIELLA, LAURA BARCELONA,
EDGARDO STURBA, DANIEL STAMBOULIAN

Fundación del Centro de Estudios Infecciológicos (FUNCEI), Buenos Aires

Resumen Evaluamos retrospectivamente a 73 adultos inmunocompetentes que consultaron entre marzo de 1999 y marzo de 2004 a un centro infecciológico ambulatorio por fiebre y astenia, con elevación discreta de las transaminasas y serología compatible con infección reciente por citomegalovirus (CMV). Excluimos a pacientes con antecedentes de transfusiones, adicciones e inmunodeficiencias, así como aquellos con alteraciones hepáticas preexistentes o con serología compatible con infección aguda por hepatitis A, B, C (VHA, VHB, VHC) o virus Epstein Barr (VEB). El diagnóstico de infección reciente por citomegalovirus se efectuó mediante la detección de IgM específica (ELISA de captura), seroconversión o aumento cuádruple del título de IgG específica, en presencia de un cuadro clínico compatible. Los síntomas más frecuentes fueron: fiebre (85%) y astenia (83%), cefalea (25%), esplenomegalia (20%), adenomegalia (22%), faringitis (25%), mialgia (25%) y hepatomegalia (19%). Se encontró elevación discreta de transaminasas y linfomonocitosis en todos los pacientes (73/73). La elevación promedio de GPT fue de 6 veces y la de GOT fue de 3.5 veces su valor límite. Las características clínicas que diferencian la infección por CMV de la infección por VEB son la menor frecuencia de poliadenopatías y faringitis en la primera. El diagnóstico diferencial de la infección por CMV con compromiso hepático con las hepatitis A y B agudas se basa en la ausencia de ictericia, la menor elevación de las transaminasas, la linfomonocitosis intensa y la presencia de IgM específica que caracterizan a la infección por CMV. En conclusión, ante un paciente joven, previamente sano, con fiebre, astenia intensa, linfomonocitosis y elevación discreta de transaminasas, es importante investigar infección por citomegalovirus.

Palabras clave: citomegalovirus, inmunocompetencia, hepatitis

Abstract *Cytomegalovirus infection with hepatic involvement in immunocompetent adults.* We retrospectively evaluated 73 immunocompetent adult patients assisted at our Infectious Diseases Clinic between March 1999 and March 2004 who presented fever and asthenia, mild to moderate increase of transaminases and serological findings compatible with recent cytomegalovirus infection. We excluded patients with a history of transfusions, drug abuse, immunodeficiencies, preexistent hepatic impairment or serological findings compatible with acute hepatitis A, B and C (HAV, HBV, HCV) and Epstein Barr virus (EBV). The laboratory diagnosis of recent cytomegalovirus infection was made by specific IgM detection (ELISA) or a significant increase of specific IgG. The most frequent symptoms were fever (85%) and asthenia (83%), followed by cephalgia (25%), splenomegaly (20%), adenomegalies (22%), pharyngitis (25%), myalgias (25%) and hepatomegaly (19%). All the patients showed moderate increase of transaminases and lymphomonocytosis (73/73). In average, ALT was increased by 6 fold and AST by 3.5 fold. The clinical characteristics that differentiate CMV infection from Epstein-Barr infection are the lesser frequency of adenomegalies and pharyngitis in the former. The differential diagnosis of CMV infection with hepatic involvement from acute hepatitis A and B, is based on the absence of jaundice, the lower elevation of transaminases, the intense lymphomonocytosis and the presence of specific IgM against CMV that are characteristic of CMV infection. In conclusion, in previously healthy young adults with fever, intense asthenia, lymphomonocytosis and moderate increase in transaminases levels, cytomegalovirus infection should be investigated.

Key words: cytomegalovirus, immunocompetence, hepatitis

El citomegalovirus (CMV) pertenece a la subfamilia beta de los *herpesviridae*, y comparte con el resto de los virus de esta familia la característica de producir infec-

ciones persistentes una vez que ingresa al organismo. El virus puede ingresar por tres vías: fauces, contacto sexual o transfusión de hemoderivados, principalmente sangre entera. Las infecciones asintomáticas son las más comunes, especialmente en los niños. Entre los adultos, sólo en el 10% de los casos de seroconversión hay alguna manifestación clínica. La enfermedad asociada al CMV en el huésped inmunocomprometido es bien conocida y ha sido objeto de múltiples estudios y trabajos, especial-

Recibido: 20-X-2005

Aceptado: 28-III-2006

Dirección postal: Dr. Daniel Stamboulian, FUNCEI, French 3037, 1425 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 4805-2800 e-mail: cvujacich@funcei.org.ar

mente en pacientes con trasplante de órganos y en sida¹⁻³.

Nuestro objetivo fue revisar la enfermedad producida por el CMV en huéspedes inmunocompetentes. En este huésped se manifiesta como un cuadro que se asemeja mucho a la mononucleosis infecciosa por virus Epstein Barr (MNI-EB) en adolescentes y adultos jóvenes con infección primaria tardía. En la mayoría de estos casos (80-90%) hay evidencias bioquímicas de hepatitis⁴. En general, el síndrome mononucleósico producido (SM) por CMV es más leve que la MNI-EB³.

Materiales y métodos

Evaluamos retrospectivamente a 73 pacientes jóvenes inmunocompetentes, que consultaron a un centro infectológico ambulatorio polivalente de la Ciudad de Buenos Aires, con elevación discreta de las transaminasas y serología compatible con infección reciente por CMV. Se efectuaron determinaciones de IgM e IgG para CMV a aquellos pacientes que consultaban por fiebre, astenia, linfomonocitosis y hepatitis leve a moderada.

Fueron excluidos los pacientes con antecedentes de transfusiones, adicción a drogas e inmunodeficientes (HIV+ y otros), y pacientes con alteraciones hepáticas preexistentes o con serología compatible con infección aguda por hepatitis A (VHA), hepatitis B (VHB), hepatitis C (VHC), Epstein-Barr (VEB) y toxoplasmosis. El diagnóstico de infección reciente por CMV se efectuó mediante la detección de IgM específica, incremento cuádruple del título de IgG específica o seroconversión de IgG negativa a positiva a las 3-4 semanas de evolución del cuadro. El período de estudio comprendió desde marzo de 1999 hasta marzo de 2004.

Detección de IgM e IgG anti-CMV

La infección por CMV se diagnosticó ante la presencia de IgM anti-CMV por ELISA con valor de corte de 0.9 por enzimo inmunoensayo (EIA) de captura (cualitativo); o ante el incremento en al menos cuatro veces de los títulos de IgG por ELISA con valor de corte 14 UE/ml por enzimo inmunoensayo con micropartículas (MEIA) cuantitativo, o seroconversión de IgG negativa a positiva a las 3-4 semanas de evolución del cuadro.

Seguimiento clínico

Los pacientes con diagnóstico de infección reciente por CMV fueron evaluados en consultas ambulatorias periódicas programadas por un médico infectólogo. En dichas consultas se evaluó la presencia de fiebre, astenia, visceromegalias, adenomegalias, faringitis, tos, cefalea, *rash* u otro síntoma destacable.

En la evaluación inicial se efectuó un análisis de laboratorio que incluyó hemograma y hepatograma. En la mayoría de los casos se efectuó hepatograma semanal hasta la normalización del mismo.

Resultados

Durante el período de estudio se detectaron 73 pacientes inmunocompetentes con diagnóstico de infección re-

TABLA 1.— Síntomas y hallazgos de laboratorio asociados a infección por citomegalovirus

Signos/Síntomas	Pacientes que presentaron los síntomas	
	nº	%
Astenia	61	83
Fiebre	62	85
Mialgia	18	25
Cefalea	18	25
Faringitis	18	25
Adenomegalia	16	22
Tos	16	22
Esplenomegalia	15	20
Hepatomegalia	14	19
Nauseas	4	5
<i>Rash</i>	3	4
Artralgia	2	3
Polineuritis	1	1
Alteraciones de valores en exámenes de laboratorio		
Hepatitis	73	100
Linfomonocitosis	73	100

ciente por citomegalovirus. La relación hombre/mujer fue de 2.17 (50/23). La edad de los pacientes osciló entre 17 y 59 años.

La IgM para CMV fue positiva en el 100% de los casos. La relación de positividad (RP) promedio fue de 3, dato disponible de un total de 31/73 pacientes.

Se documentó un incremento cuádruple del título de los títulos de IgG en 7 de los 10 pacientes en los que se efectuó control de título de anticuerpos IgG para CMV en la convalecencia.

Los síntomas y alteraciones de exámenes de laboratorio más frecuentemente asociados a infección por CMV se muestran en la Tabla 1. De ellos, los más destacados son astenia, fiebre, aumento de transaminasas y linfomonocitosis; esta última alcanzó valores pico de 42 a 72%. Los pacientes no requirieron internación, con la excepción de uno que presentó un síndrome de Guillain Barré en la tercera semana de evolución del cuadro. Este permaneció internado en terapia intensiva y evolucionó favorablemente mediante plasmaféresis precoz efectuada dentro de las 48 horas de la aparición de síntomas neurológicos.

Entre aquellos pacientes que presentaron fiebre, la duración de la misma osciló entre 5 y 56 días, siendo 14 días el promedio. No se evidenció recurrencia de los síntomas en ninguno de los pacientes estudiados. Aproximadamente un 20% de los pacientes presentó astenia postviral, de evolución lentamente favorable a lo largo de 2-3 meses.

Evolución de los parámetros hepáticos

a) Tomando como referencia el valor pico de transaminasas en cada paciente, el valor promedio para transaminasa glutámico pirúvica (TGP) fue de 238 U/l, que corresponde a 6 veces el valor límite superior normal. El valor promedio para transaminasa glutámica oxalacética (TGO) fue de 134 U/l y correspondió a 3.5 veces el límite superior normal. b) Se dispone de tiempo promedio hasta normalización de transaminasas para 56 del total de 73 pacientes: este fue de 34 días. c) El valor promedio pico de fosfatasa alcalina (FAL) fue de 310. d) Se dispone de los valores de bilirrubina sérica para 57 pacientes. Presentaron hiperbilirrubinemia leve 8/57 (14%).

Discusión

En los últimos años hemos observado frecuentemente infecciones por CMV en adultos jóvenes previamente sanos. La infección por CMV causa el 10 al 21% de los síndromes mononucleósicos (SM)⁴. El SM resulta de la infección aguda primaria o de la reactivación de la infección previa por CMV, espontáneamente o luego de una transfusión. También se ha denominado a este cuadro síndrome posperfusión (por su aparición luego del *bypass* aortocoronario) o mononucleosis sin anticuerpos heterófilos. El cuadro es generalmente leve. Sin embargo, en una minoría de casos, el paciente presenta síntomas constitucionales graves.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son fiebre y profunda astenia. En la MNI-EB clásica, la faringitis y las adenopatías son los signos y síntomas que siguen en frecuencia, pero aparecen en una proporción mucho menor en el SM por CMV (faringitis: 30 a 40%, linfadenopatía: 17 a 27%). La fiebre dura desde unos pocos días hasta seis semanas (promedio dos semanas)⁵.

La linfadenopatía es generalmente leve y es raro que sea grave y generalizada. Afecta los ganglios cervicales y axilares. Puede haber esplenomegalia y hepatomegalia. También se describen cefalea persistente y *rash* morbiliforme inespecífico en el tronco y las extremidades. La incidencia del *rash* aumenta con la administración de ampicilina, como sucede con la MNI-EB⁶⁻⁸. Las complicaciones son infrecuentes en el SM por CMV e incluyen neumonitis, miocarditis subclínica (detectada por alteraciones en el ECG), pericarditis, alteraciones del SNC (síndrome de Guillain Barré y otras formas de mielitis y neuritis, encefalitis aguda y crónica y meningitis aséptica), púrpura trombocitopénica, anemia hemolítica, retinitis y epidermolisis⁶⁻¹⁶.

Los resultados de laboratorio son prácticamente idénticos en los dos cuadros, que cursan con linfocitosis atípica y elevación leve de las transaminasas. Es muy

común la hepatitis subclínica con anomalías en las transaminasas (>90%). Las enzimas hepáticas están levemente elevadas (GOT <150 U/l) y la bilirrubina generalmente es <2 mg/dl, por lo cual la ictericia es infrecuente. En un 15 a 20% de los pacientes se encuentran anomalías más graves en las pruebas de función hepática. La elevación de las transaminasas habitualmente persiste por cuatro a seis semanas, pero puede durar más (hasta 9 semanas)^{8, 9}. En los huéspedes inmunocomprometidos (HIC) con infección diseminada por CMV, la hepatitis se asocia a marcadores específicos, como las células citomegálicas y las inclusiones intranucleares, los cuales no se observan en el huésped previamente sano^{6, 17}.

La historia natural de la primoinfección por CMV en hígado en huéspedes no inmunocomprometidos es una hepatitis aguda, con recuperación *ad integrum*, en la que se reconocen como hallazgos especiales la necrosis leve de los hepatocitos, habitualmente focal¹⁸, la predominancia de células mononucleares (mezcla de linfocitos pequeños y grandes, incluidas formas atípicas)¹⁸, la formación de granulomas hasta en un 50%, según el estudio de Napel y colaboradores, y el compromiso preponderante en áreas portales y periportales con agrandamiento de los tractos, si se la compara con las hepatitis agudas en general¹⁷. Otro hallazgo destacable es el aumento de la actividad mitótica¹⁸. Si bien estos cambios son característicos, no son patognomónicos, dado que pueden también observarse en la MNI-EB y como efecto de algunas drogas, como la difenilhidantoína¹⁸. También se ha documentado colestasis y daño de los conductos biliares.

El hallazgo de células de Kupffer es infrecuente en las hepatitis por CMV.

La histopatología se relaciona con factores del huésped, especialmente con el estado inmunológico. Si se comparan los hallazgos de la hepatitis por CMV en el huésped normal con los correspondientes al huésped inmunocomprometido (HIC), se observa que en este último hay mayor degeneración hepatocelular, reacción inflamatoria menos conspicua y un compromiso hepático de tipo crónico y progresivo. Además, se observan prominentes cuerpos de inclusión virales, que pueden mostrar diferencias en la replicación y la expresión viral y en la respuesta inmune. Las analogías entre los dos grupos son: la relativa prominencia de la inflamación y la expresión viral en las áreas portales y periportales, incluida la colangitis. Estos últimos hallazgos parecen ser específicos del CMV e independientes del estado inmune del paciente.

En el huésped normal la necrosis de los hepatocitos es mínima, y esto se debería, por lo menos en parte, a una adecuada respuesta inmunológica. En cambio, en los HIC, hay una citólisis progresiva debida a la replicación indiscriminada del virus y a la ausencia del ataque del sistema inmune a las células afectadas. El infiltrado

mononuclear en el hígado puede incluir inmunidad celular contra las células hepáticas infectadas por el CMV, especialmente linfocitos T sensibilizados citotóxicos. Estas células T citotóxicas desaparecen después de una fase aguda, y entonces aparecen los linfocitos T de memoria. Los linfocitos atípicos circulantes durante la fase aguda de la infección por CMV pueden incluir esas células T citotóxicas específicas, de modo similar a lo que sucede en la infección por virus Epstein Barr¹⁷.

Se ha informado sobre casos de hepatitis granulomatosa asociada a infección por CMV en pacientes con una edad promedio de 40 años, que se presentaron con astenia, mialgias, cefalea, vómitos, fotofobia e ictericia²⁰. La mayoría de los pacientes tenían fiebre²⁰. En el laboratorio los hallazgos más característicos fueron: linfocitosis atípica, leucocitosis y anemia, aumento de las transaminasas 6 o 7 veces el valor máximo normal, aumento de la FAL y elevación leve de la bilirrubinemia. Las pruebas de función hepática retoman a valores normales entre los 45 y los 140 días. En la biopsia hepática se observa infiltrado de linfocitos y granulomas^{18, 19}.

En la bibliografía médica de los últimos años se informan casos de pacientes inmunocompetentes con síndrome mononucleósico, elevación de enzimas hepáticas y linfomonocitosis, en los que para confirmar infección activa o reciente por CMV (sin discriminar entre primoinfección y reactivación) se utilizaron los parámetros enumerados a continuación: IgM positiva para CMV por método de ELISA, conversión serológica: viraje de negativo a positivo o incremento de 4 veces el título de anticuerpos IgG frente a CMV (por técnica de ELISA)^{6, 9, 21}. La viremia por CMV, si bien constituye diagnóstico de certeza, no fue un hallazgo constante (positiva en 3/7 pacientes de la serie de Ragnaud y en porcentajes variables en otras series en las que fue estudiada)⁹. Con respecto a la viruria, este método se considera muy útil para el diagnóstico de infecciones perinatales, pero con escasos datos en huéspedes normales de otros grupos etarios. Un estudio recientemente publicado destaca la utilidad de test de avidéz para IgG para confirmar infección por CMV en huésped inmunocompetente²¹. Este ha sido usado en numerosos estudios con el objeto de distinguir entre infección reciente o pasada por CMV.

En la mayoría de los trabajos se considera necesaria la exclusión de otras infecciones virales en curso con cuadro clínico similar: especialmente infección aguda por VEB mediante tests serológicos como *viral capsid antigen* (VCA) IgM negativa y/o VCA IgG + Epstein Barr *nuclear antigen* (EBNA) positivos, por técnica de ELISA, primoinfección por HIV (cuando existen antecedentes de riesgo, hepatitis A, B, C y toxoplasmosis)^{5, 7-9}.

Otros métodos de diagnóstico extensamente desarrollados en los últimos años para el manejo de diversas enfermedades en huéspedes inmunocomprometidos,

como detección de viremia en plasma, glóbulos blancos y antigenemia pp65, entre otros, no han sido demasiado estudiados hasta el presente para el diagnóstico de infección por CMV en huéspedes inmunocompetentes²².

Lepsprit y col. publicaron un estudio sobre sensibilidad y especificidad de la antigenemia pp65 en el diagnóstico de primoinfección por CMV en pacientes hospitalizados, destacando su utilidad como método rápido de diagnóstico (5 horas) y su costo reducido comparado con otras técnicas²². En este estudio, la antigenemia pp65 tuvo una sensibilidad del 90% y especificidad del 96%, con un promedio de células positivas de 9 en 200 000 (rango 1 a 650 células positivas), con niveles de antigenemia bajos (<20 células positivas) en siete de nueve pacientes.

En cuanto al tratamiento antiviral para la infección por CMV en el huésped normal, tanto en EE.UU. como en Europa, el ganciclovir y el foscarnet están indicados para el tratamiento de infecciones graves por CMV en el huésped inmunocomprometido, y no existen recomendaciones de tratamiento de las formas graves de CMV en huéspedes inmunocompetentes.

Teniendo en cuenta que las formas clínicas sintomáticas de la infección por CMV en el huésped normal son generalmente autolimitadas y de buen pronóstico, no está establecido el potencial beneficio de un tratamiento antiviral específico en estos casos. Por otro lado, el ganciclovir y el foscarnet son drogas de costo elevado, considerable toxicidad y potencial teratogénico residual, puntos a considerar si se trata de adultos jóvenes sanos sexualmente activos.

Si bien no se dispone de estudios controlados, y dado lo autolimitado de las formas clínicas habituales y la toxicidad de los antivirales específicos (ganciclovir o foscarnet). Estos quedarían reservados exclusivamente para formas clínicas graves con compromiso multiparenquimatoso, formas granulomatosas hepáticas y alteraciones gastrointestinales graves²³⁻²⁵.

Bibliografía

1. Alford C, Britt W. Cytomegalovirus. In Roizman B, Whitley R, Lopez C. Eds (2nd). The human Herpes Viruses. New York: Raven Press: 1993: 239-241.
2. Diez MS, Nocito I, de Frade AR, Capello SG, Guillen SM, Montero A. Serological evidence of cytomegalovirus, Hepatitis B and C, Epstein Barr virus, *Toxoplasma gondii*, *Trypanosoma cruzi* and *Treponema pallidum* in HIV infected patients. *Medicina (Buenos Aires)* 2001; 61: 378-80.
3. Crumpacker C, Wadhwa S. Cytomegalovirus. In Mandell G, Bennet J, Dolin R. Eds (6th). Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia 2005; 1786-1801.
4. Johannsen E, Schooley R, Kaye K. Epstein Barr Virus (Infectious Mononucleosis). In Mandell G, Bennet J, Dolin R. Eds (6th). Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia 2005: 1801-1802.

5. Gróza S. Cytomegalovirus hepatitis (diagnosis and differential diagnosis). *Acta Hepato-Gastroenterol* 1977; 24: 340-3.
6. Kunno A, Abe M, Yamada M, Murakami K. Clinical and histological features of cytomegalovirus hepatitis in previously healthy adults. *Liver* 1997; 17: 129-32.
7. Cohen JI, Corey GR. Cytomegalovirus infection in the normal host. *Medicine (Baltimore)* 1985; 64: 100-14.
8. Horwitz CA, Henle W, Henle G, et al. Clinical and laboratory evaluation of cytomegalovirus-induced mononucleosis in previously healthy individuals. Report of 82 cases. *Medicine (Baltimore)* 1986; 65: 124-34.
9. Ragnaud JM, Morlat P, Gin H, et al. Aspects cliniques, biologiques et évolutifs de l' infection à cytomegalovirus chez le sujet immunocompétent: à propos de 34 patients hospitalisés. *Rev Méd Interne* 1994; 15: 13-8.
10. Eddleston M, Peacock S, Juniper M, Warrell DA. Severe cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. *Clin Infect Dis* 1997;24:52-6.
11. Nyong'o A, Leoncini L, Iazzi S, Kioko E, Zazzi M, Luzi P. Fatal cytomegalovirus infection in a patient without evidence of prior immunodeficiency. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 659-60.
12. Tonolli I, Velut JG, Lafay V, Thomachot L, Zandotti C, Frances Y. Cytomegalovirus meningoencephalitis in an immunocompetent adult. *Presse Med* 1997; 26: 1488.
13. Canales Albendea MA, Jimenez Yuste VM, Jimenez Marco MT, Ojeda Gutierrez E, Martin Hernandez MP, Hernandez Navarro F. Severe hemolytic anemia secondary to cytomegalovirus infection in an immunocompetent adult. *An Med Interna* 1998; 15: 341-2.
14. Callejas JL, Martinez MA, Hernandez J, Torrededia J. Acute cytomegalovirus myopericarditis in an immunocompetent patient. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1997; 15: 441-2.
15. Prosch S, Schielke E, Reip A, et al. Human cytomegalovirus (HCMV) encephalitis in an immunocompetent young person and diagnostic reliability of HCMV DNA PCR using cerebrospinal fluid of nonimmunosuppressed patients. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 3636-40.
16. Neau D, Bonnet F, Viillard JF, Longy-Boursier M, Le Bras M. Thrombotic thrombocytopenic purpura and cytomegalovirus infection in an immunocompetent adult. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 1495-6.
17. Napel CHHT, Houthoff HJ, The TH. Cytomegalovirus hepatitis in normal and immune compromised hosts. *Liver* 1984; 4: 184-94.
18. Snover DC, Horwitz CH. Liver disease in cytomegalovirus mononucleosis: a light microscopical and immunoperoxidase study of six cases. *Hepatology* 1984; 4: 408-12.
19. Bonkowsky HL, Lee RV, Klatskin G. Acute granulomatous hepatitis. Occurrence in cytomegalovirus mononucleosis. *JAMA* 1975; 233: 1284-8.
20. Clarke J, Craig R, Saffro R, Murphy P, Yokoo H. Cytomegalovirus granulomatous Hepatitis. *Amer J Med* 1979, 66: 264-9
21. Wreghitt TG, Teare EL, Sule O, Revi R, Rice P. Cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1603-6.
22. Lesprit P, Scieux C, Lemann M, Carbonelle E, Modai J, Molina JM. Use of cytomegalovirus (CMV) antigenemia assay for the rapid diagnosis of primary CMV infection in hospitalized adults. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 646-50.
23. McCormac JG, Bowler SD, Donnelly JE, Steadman C. Successful treatment of severe cytomegalovirus infection with ganciclovir in an immunocompetent host. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1007-8.
24. Jacobson MA. Ganciclovir therapy for severe cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 1487-8.
25. Laing RB, Dykhuizen RS, Smith CC, Molyneaux PJ. Parenteral ganciclovir treatment of acute CMV infection in the immunocompetent host. *Infection* 1997; 25: 44-6.

LA TAPA

Manto Huari. Túnica de tapiz de la cultura Huari (o Wari), (500-800 d. C). Esta pieza está incompleta, es un fragmento de la túnica. Urdimbre y trama de camélido. 204 cm × 98 cm. Museo Etnográfico Juan B. Ambrosetti (23054), FFy L, UBA. Director: José A. Pérez Gollán, Foto: Cristina Fraire. Selección de imagen y epígrafe: Lic. Vivian Spoliansky (Archivo fotográfico y documental).

Cultura Huari (o Wari): El imperio Huari precedió al de los Incas y duró cuatrocientos años, de alrededor del 700 d. C. hasta alrededor del 1000 d. C., cuatro veces más que el de los Incas, tanto como el contemporáneo y vecino reino de Tiahuanaco (Tiwanaku). Cultura urbana, expansionista y militar de los Andes, fue la primera en conquistar todo el Perú por la fuerza. La influencia de los Huari en el arte, la tecnología y la arquitectura se extendió a casi todo el Perú. La capital, Huari, estaba a unos 25 km al norte de la actual ciudad de Ayacucho. El imperio declinó desde alrededor del año 1000 d. C. Mucho de la cultura Huari pasó a los Incas.