

**CARACTERIZACION DE NIÑOS CON TITULOS POSITIVOS DE IGM PARA  
CITOMEGALOVIRUS Y CORRELACION DE PRUEBAS DIAGNOSTICAS  
CON DESENLACES CLINICOS DE SU ENFERMEDAD  
EN LA FUNDACION HOSPITAL DE LA MISERICORDIA BOGOTA -  
ENERO 1 DE 2008 A JUNIO 30 DE 2009**

ELIANA CARMERIA PEÑA HOYOS

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA  
BOGOTA D.C., 2010

**CARACTERIZACIÓN DE NIÑOS CON TÍTULOS POSITIVOS DE IGM PARA  
CITOMEGALOVIRUS Y CORRELACIÓN DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS  
CON DESENLACES CLÍNICOS DE SU ENFERMEDAD  
EN LA FUNDACIÓN HOSPITAL DE LA MISERICORDIA BOGOTÁ -  
ENERO 1 DE 2008 A JUNIO 30 DE 2009**

ELIANA CARMERIA PEÑA HOYOS  
Residente de Pediatría  
Código 5-597915

Trabajo presentado para optar por el título de Pediatra

Director:  
DR. JAVIER ALBERTO DÍAZ NAJAR  
Pediatra, Profesor Asistente UN

Asesor:  
DR. ANGELO MAURICIO LÓPEZ MIRANDA  
Pediatra – Epidemiólogo

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA  
BOGOTÁ D.C., 2010

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a las personas que hicieron posible la realización de este estudio:

Dr. Manuel Vargas Córdoba, Virólogo – profesor Departamento de Microbiología Universidad Nacional de Colombia, quien colaboró con la asesoría científica en Virología.

Dr. Angel Castro Dáger, Pediatra, quien colaboró con la asesoría epidemiológica.

Al grupo de auxiliares de enfermería de consulta externa y laboratorio clínico de la Fundación Hospital de la Misericordia, quienes colaboraron en la recolección de la información.

A mis padres y hermanos (Dustano, Marina, Angela, Juan David) por la compañía día a día y sacrificar su tiempo para lograr el cumplimiento de una meta.

A mis profesores y compañeros de residencia quienes con sus aportes de conocimientos y vida, permitieron hacer de este trabajo una bonita experiencia de vida y realización personal.

## TABLA DE CONTENIDO

<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>1 MARCO TEÓRICO</b>	<b>5</b>
1.1 DESCRIPCIÓN DEL VIRUS .....	5
1.2 PATOGÉNESIS .....	5
1.3 EPIDEMIOLOGIA .....	8
1.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	10
1.5 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS .....	16
1.6 TRATAMIENTO .....	19
1.7 PREVENCIÓN .....	22
<b>2 METODOLOGÍA</b>	<b>24</b>
2.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN .....	24
2.2 POBLACION DE ESTUDIO.....	24
2.3 CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA .....	24
2.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	24
2.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	24
2.6 VARIABLES .....	25
2.7 RECOLECCIÓN DE DATOS .....	25
2.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	26
2.9 CONTROL DEL DATO.....	27
2.10 ASPECTOS ADMINISTRATIVOS .....	27
2.11 ASPECTOS ÉTICOS .....	27
<b>3 RESULTADOS</b>	<b>28</b>
3.1 DESCRIPTIVOS: .....	28
3.2 ANÁLISIS BIVARIADO.....	39
3.3 ANÁLISIS MULTIVARIADO .....	42
<b>4 DISCUSIÓN</b>	<b>43</b>
<b>5 CONCLUSIONES</b>	<b>48</b>
<b>6 REFERENCIAS</b>	<b>49</b>

## **LISTA DE TABLAS**

- Tabla 1. Edad de pacientes con Ig M positiva CMV
- Tabla 2. Títulos de Ig M para CMV en zona gris.
- Tabla 3. Títulos de Ig M para CMV de los pacientes de Fundación Hospital de la Misericordia, Bogotá, enero 1 de 2008 a junio 30 de 2009
- Tabla 4. Frecuencia de pp65 solicitada.
- Tabla 5. Frecuencia de pp65 positiva.
- Tabla 6. Frecuencia de PCR solicitada.
- Tabla 7. Frecuencia de PCR positiva.
- Tabla 8. Criterios de tratamiento.
- Tabla 9. Frecuencia de tratamiento por patología.
- Tabla 10. Características de los recuentos de plaquetas y de leucocitos.
- Tabla 11. Prueba de Kolmogorov Smirnov.
- Tabla 12. Prueba de Mann Whitney para pacientes con títulos positivos de Ig M para CMV y necesidad de tratamiento.
- Tabla 13. Prueba de Mann Whitney para pacientes con títulos positivos de Ig M para CMV y pruebas confirmatorias.
- Tabla 14. Test exacto de Fisher para análisis bivariado de variables de exposición y desenlaces con títulos positivos de Ig M para CMV y pruebas confirmatorias.
- Tabla 15. Test exacto de Fisher para análisis bivariado de pruebas confirmatorias y desenlaces clínicos de enfermedad.

## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1. Distribución de edad de pacientes con Ig M para CMV positiva.

Figura 2. Distribución por género.

Figura 3. Distribución de los criterios de tratamiento.

Figura 4. Distribución de compromiso neurológico.

Figura 5. Distribución de compromiso hematológico.

Figura 6. Distribución de compromiso renal.

Figura 7. Distribución de compromiso hepático.

Figura 8. Distribución de compromiso clínico.

## RESUMEN

**Introducción.** La infección por CMV presenta dificultades, entre nosotros, en la caracterización clínica y en la realización de pruebas confirmatorias. El trabajo pretende establecer la relación entre IgM CMV positiva, las pruebas pp65, PCR y los cuadros clínicos establecidos.

**Métodos.** Estudio retrospectivo, descriptivo con componente analítico. Revisión de historias de pacientes con IgM CMV positiva realizados en HOMI, entre 01/01/08 y 30/06/09. Análisis estadístico mediante software SPSS 15.0.

**Resultados.** En 109 historias revisadas, la mediana de edad fue de 55 meses; 54.1% de mujeres y 8,3% inmunosuprimidos. Pruebas confirmatorias tomadas al 60%, pp65 positiva en 4,6% y PCR positiva en 7,3%. 16% fueron tratados, 65% recibieron tratamiento por manifestaciones clínicas sin prueba confirmatoria y 35% de ellos fueron tratados con pruebas confirmatorias y patología asociada. El 41% correspondió a compromiso hematológico, 26% hepático, 16% síndrome febril prolongado, 9% renal, 6% neurológico, 2% oftalmológico. Fallecieron 8%. Hay asociación significativa de niveles menores de IgM con compromiso oftalmológico. El grado de positividad de IgM no fue factor predictor y tampoco mostró correlación con pp65 y PCR. Fue factor predictivo pp65 para compromiso oftalmológico y hepático; PCR para compromiso neurológico y renal.

### Conclusiones

La mayor frecuencia de diagnóstico de infección por CMV se encontró en el grupo etario de lactantes

A pesar de que patología asociada genera la impresión de manifestaciones más graves de enfermedad por CMV, no necesariamente es lo que mostró este trabajo. Se infectan más frecuentemente sí, pero los cuadros clínicos no son más severos que los de pacientes sin patología asociada por lo tanto no se recomendaría hacer tratamiento precoz si se realizan oportunamente pruebas confirmatorias.

La mayoría de los tratamientos en el hospital se realizan por los cuadros clínicos y no con las pruebas confirmatorias.

El cuadro clínico predominante en HOMI es compromiso hematológico, seguido por compromiso hepático, síndrome febril prolongado, el compromiso renal, neurológico y el compromiso oftalmológico.

Como hallazgos adicionales para la realización de este estudio, se encontró que los pacientes en su totalidad no fueron estudiados de manera completa según lo que se recomienda en la literatura, lo que hace resaltar la importancia de que en el manejo de esta patología se siga un protocolo de estudio, seguimiento y tratamiento en nuestro medio, lo cual podría reflejarse en un manejo más racional de los pacientes que presentan infección vs enfermedad por CMV.



## INTRODUCCIÓN

La infección por CMV es un problema de salud pública a nivel mundial, ya que es asintomática en la mayoría de población inmunocompetente, pasando desapercibida y por el contrario en personas inmunosuprimidas puede generar graves secuelas y hasta causar la muerte, de ahí la importancia de su detección temprana y tratamiento precoz en grupos de riesgo.

En nuestro medio el diagnóstico de la infección y enfermedad por CMV presenta dificultades en la caracterización clínica y consecución de las pruebas confirmatorias, es por esto que en nuestro hospital la base del diagnóstico son los títulos positivos de Ig M para CMV y con la realización de este trabajo se buscó establecer su relación con pruebas replicativas pp65 y PCR y a su vez con cuadros clínicos establecidos.

En los últimos 13 años los avances en la prevención de la infección congénita por citomegalovirus ha sido lenta y la infección en fetos y neonatos. En Estados Unidos, de 40000 niños nacidos anualmente con infección congénita, aproximadamente 8000 están en riesgo de sufrir déficit auditivo. La infección sintomática y secuelas severas están muy relacionadas con infección materna primaria durante la gestación.

Alrededor de 85% a 90% de las infecciones congénitas son asintomáticas y las secuelas tardías tales como hipoacusia progresiva o trastornos de conducta o aprendizaje pueden ocurrir incluso años más tarde en más del 15% de los niños, con alto impacto posterior en su rendimiento escolar, desarrollo del lenguaje aprendizaje y en su calidad de vida.

La conciencia de infección por CMV en la población en general y en el grupo médico en cuanto a su prevalencia y acciones hacia la prevención y tratamiento de infección y enfermedad es muy baja comparada con la conciencia con respecto a la infección en otros grupos. Aún se cree que se trata de una infección inevitable y se mantiene una posición conformista. Esta posición está cambiando radicalmente en la medida en que se está implementando tratamiento farmacológico cada vez con mayor frecuencia, sin tener hasta el momento una retroalimentación en nuestro medio de dichos casos en lo que respecta a su presentación, ayudas diagnósticas utilizadas y desenlaces.

Existen métodos de diagnóstico serológico sensibles y específicos para detección de infección primaria en gestantes, infección aguda en neonatos menores de 2 semanas de edad y pacientes inmunocompetentes; por medio de toma de Ig M (con la toma de 1 sola muestra), seroconversión de Ig G (con toma de muestras inicial y de control) y prueba de avididad de Ig G.

Recientes estudios indican fuertemente que las infecciones maternas se pueden reducir con cambios de conducta durante la gestación de madres con hijos lactantes o con la administración de Inmunoglobulina hiperinmune contra CMV a las gestantes que presentan infección primaria. Además, estudios clínicos controlados aleatorizados muestran que la administración de Ganciclovir a niños sintomáticos con compromiso de SNC reduce la severidad del déficit auditivo.

En el resto de población pediátrica, específicamente en los menores de 2 años, inmunocompetentes en la mayor parte de los casos la infección puede cursar asintomática y ser autolimitada, sin embargo en quienes no se comporta de esta manera debe hacer sospechar un estado de inmunodeficiencia hasta ese momento desconocido.

De acuerdo a lo anterior y ya que en nuestro medio existe la dificultad de confirmación de la infección por CMV con antigenemia pp65 o realización PCR, hemos venido utilizando las pruebas serológicas, específicamente la Ig M junto con las manifestaciones clínicas para la realización del diagnóstico de la infección que nos permita el inicio de manejo integral adecuado para la prevención de las graves secuelas, sin tener hasta el momento como se mencionó una retroalimentación de dicha práctica.

Con la realización de este estudio retrospectivo se pretende conocer las características de los niños con Ig M positiva para CMV de nuestro hospital pediátrico Fundación Hospital de la Misericordia (FHOMI) en Bogotá, en cuanto a la forma de diagnóstico y tratamiento con el fin de conocer los puntos susceptibles de cambio en nuestro actual manejo que permitan un mejor desenlace de estos pacientes.

El objetivo general es describir las características de los pacientes de la Fundación Hospital de la Misericordia, con títulos positivos de Ig M para CMV y establecer si la IgM, pp65 y PCR para CMV tienen algún nivel de asociación entre ellas y con los diferentes cuadros clínicos encontrados.

Los objetivos específicos son los siguientes:

- Describir las características demográficas de la población con títulos positivos de Ig M para CMV.
- Determinar en cuantos pacientes se realizaron las pruebas confirmatorias de replicación pp65 y PCR para CMV.
- Intentar establecer una relación entre títulos positivos de Ig M para CMV y síndrome febril prolongado, crisis epilépticas, calcificaciones intracerebrales o microcefalia, leucopenia, trombocitopenia; síndrome nefrótico y proteinuria en rango no nefrótico; coriorretinitis; ictericia colestásica, hipoplasia hepática, hepatitis, atresia de vías biliares y muerte.
- Establecer si existe alguna asociación entre títulos positivos de IgM para CMV con pp65 y PCR para CMV.
- Establecer si existe alguna asociación entre los cuadros clínicos descritos con pp65 positiva y PCR positiva para CMV.
- Establecer si se cumplen los criterios de tratamiento de infección por CMV

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo con componente analítico. Se revisaron las historias clínicas de paciente con títulos positivos de Ig M para CMV realizados en el laboratorio clínico de FHOMI durante 18 meses y los datos se registraron en una base de datos de Excell. El análisis estadístico se realizó con el software estadístico SPSS 15.0 para Windows, se realizó una descripción de los pacientes y un análisis bivariado.

En 109 historias revisadas la mediana de edad fue de 54,75 meses; 54.1 mujeres y 8,3% inmunosuprimidos . Pruebas confirmatorias tomadas al 60%, pp65 positiva en 4,6% y PCR positiva en 7,3%. 16% fueron tratados, 65% recibieron tratamiento por manifestaciones clínicas sin prueba confirmatoria y 35% de ellos fueron tratados con pruebas confirmatorias y patología asociada. El 41% correspondió a compromiso hematológico, 26% hepático ,16% síndrome febril prolongado, 9% renal, 6% neurológico, 2% oftalmológico. Fallecieron 8%. Hay asociación significativa de niveles menores de IgM con compromiso oftalmológico. El grado de positividad de IgM no fue factor predictor y tampoco mostró correlación con pp65 y PCR. Fue factor predictivo pp65 para compromiso oftalmológico y hepático; PCR para compromiso neurológico y renal.

Las conclusiones obtenidas son:

1. El grupo etario en el que con mayor frecuencia se diagnosticó infección por CMV, fue el grupo de lactantes.
2. A pesar de que patología asociada genera la impresión de manifestaciones más graves de enfermedad por CMV, no necesariamente es lo que mostró este trabajo. Se infectan más frecuentemente sí, pero los cuadros clínicos no son más severos que los de pacientes sin patología asociada por lo tanto no se recomendaría hacer tratamiento precoz si se realizan oportunamente pruebas confirmatorias.
3. La mayoría de los tratamientos en el hospital se realizan por los cuadros clínicos y no con las pruebas confirmatorias, ocasionado por deficiencias administrativas.
4. Cuadro clínico predominante en FHOMI es compromiso hematológico, seguido por compromiso hepático, síndrome febril prolongado, el compromiso oftalmológico es poco frecuente y puede ser por la dificultad de realización de las valoraciones oftalmológicas.
5. Como hallazgos adicionales para la realización de este estudio, se encontró que los pacientes en su totalidad no fueron estudiados de manera completa según lo que se recomienda en la literatura, lo que hace resaltar la importancia de que en el manejo de esta patología se siga un protocolo de estudio, seguimiento y tratamiento en nuestro medio, lo cual podría reflejarse en un manejo más racional de los pacientes que presentan infección vs enfermedad por CMV.

# 1 MARCO TEÓRICO

## 1.1 DESCRIPCIÓN DEL VIRUS

El citomegalovirus pertenece a la subfamilia  $\beta$  herpesvirus o *herpesvirinae*, que se caracteriza por permanecer latente luego de infección aguda en los tejidos, especialmente células mononucleares en su forma replicativa y no replicativa para activarse posteriormente en condiciones propicias de inmunosupresión. Otras de sus características son la especificidad estricta por especies, el tropismo por glándulas salivales y lento crecimiento en cultivos celulares <sup>1, 12, 15</sup>.

El citomegalovirus mide entre 200 y 300 nm de diámetro; el virión está compuesto por un genoma con ADN de doble cadena dentro de una nucleocápside poliédrica rodeada de una capa de proteínas codificadoras del virus dentro de una bicapa lipídica de glicoproteínas que permiten su ingreso al huésped. También contiene genes codificadores de proteínas con función de inhibición del sistema inmune del huésped; algunas de dichas proteínas previenen que los complejos de HLA 1 y las glucoproteínas de superficie celular, sean reconocidas como blanco y destruidas por LCD8+ <sup>1, 15</sup>.

El CMV ingresa a las células del huésped por endocitosis. El genoma en el núcleo celular, por acción de ADN polimerasa viral, permite la replicación viral con posterior ensamble de los viriones y la acumulación de las nucleocápsides en el núcleo dando las características inclusiones intranucleares en “ojos de lechuza”. Luego el virus atraviesa la membrana nuclear y adquiere la membrana endosomal en el citoplasma y es transportado a través del aparato de Golgi a la superficie celular donde es liberado por exocitosis. Las típicas inclusiones citoplasmáticas de las células infectadas son acumulaciones de nucleocápsides y cuerpos densos en el complejo de Golgi <sup>1, 12, 13, 15</sup>.

## 1.2 PATOGÉNESIS

Aunque la patogénesis aún no ha sido bien definida, se ha visto que la infección por citomegalovirus en humanos se caracteriza por ser clínicamente inaparente y persistente por el establecimiento de la fase de latencia <sup>1, 15, 16, 21</sup>.

El CMV en inmunocompetentes, ingresa a través de la mucosa del tracto respiratorio superior y urinario con posterior viremia que permite la diseminación a los diferentes tejidos donde los leucocitos y células endoteliales juegan un papel importante <sup>1,15, 16</sup>. El tropismo tisular del CMV involucra mecanismos que permiten la infección de diferentes tipos celulares, especialmente células epiteliales glandulares y 4 a 6 semanas después de la infección, el virus se puede aislar de los fluidos corporales por meses e incluso años después <sup>1, 15, 16, 21</sup>.

El CMV tiene varios mecanismos de evasión de la respuesta inmune del huésped y en diferentes momentos del ciclo de replicación viral. Puede destruir las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase I y degradar las proteínas de clase II; interfiere con la presentación del antígeno e inhibe la muerte causada por la células NK. Persiste en humanos por alojamiento del genoma en las LTCD34+ y la replicación en células epiteliales de riñón y glándulas salivales <sup>15, 16, 21</sup>.

Los cambios generados por CMV en las células del huésped son característicos y sus hallazgos en los diferentes tejidos, útiles en su diagnóstico. Se observan inclusiones intranucleares tipo A de Cowdry y gran crecimiento de las células afectadas; dicha inclusión presenta un halo intranuclear rodeado por la membrana nuclear dando el aspecto en “ojos de lechuga”. También se presentan inclusiones intracitoplasmáticas y su presencia indica infección productiva y sintomática por CMV. En estado de latencia, las células pueden expresar el antígeno viral y contienen el ácido nucleico viral pero sin producir el efecto citomegálico típico. Estas diferencias son importantes en el contexto clínico<sup>16</sup>.

De acuerdo a las características de este virus y el estado de inmunidad del huésped, se encuentran varios escenarios clínicos que dificultan su diagnóstico y por lo tanto manejo, incluso a los médicos con mayor experiencia. Las infecciones por CMV pueden presentarse en un estado de latencia, activas pero asintomáticas o activas y sintomáticas y en consecuencia hay situaciones en las que es difícil establecer si se trata de enfermedad por CMV o de infección por CMV asociado a una patología de base, es decir, saber si el CMV es la causa o la consecuencia del cuadro clínico al que se está enfrentado. Hasta el momento no se ha encontrado que las diferencias de las cepas virales influyan en su patogenicidad y por el contrario, el estado de inmunidad del huésped es un importante factor en el control de la virulencia y por lo tanto de la severidad de las manifestaciones clínicas de enfermedad. Se habla de infección por CMV cuando se identifica el virus por diferentes pruebas de laboratorio sin implicar necesariamente sintomatología y se habla de

enfermedad cuando las manifestaciones clínicas encontradas son atribuidas a CMV y se ha descartado otra posible causa, asociado a aislamiento del virus en replicación en biopsia de los diferentes tejidos<sup>1, 15, 16</sup>.

En personas inmunocompetentes, donde usualmente la infección por CMV cursa asintomática, los hallazgos de autopsia han mostrado compromiso de glándulas salivales, páncreas, riñón, suprarrenales, hígado, pulmón, mucosa intestinal<sup>1, 7, 9, 16</sup>.

En pacientes inmunosuprimidos, por alteración de la inmunidad principalmente celular, se presenta enfermedad por CMV diseminada grave, con compromiso de casi todos los órganos, viremia persistente y secreción viral en múltiples fluidos. Hay compromiso de glándulas salivales en el epitelio de los conductos. A nivel renal hay compromiso tubular y renal. En pulmones se observan células citomegálicas en epitelio alveolar, bronquial, macrófagos alveolares. También hay compromiso neurológico, hígado, páncreas, suprarrenales, ojos, ganglios linfáticos, hueso, tracto gastrointestinal, genitales<sup>16</sup>.

En receptores de trasplantes la morbilidad depende más de la infección primaria que de la reinfección o reactivación de la infección y en los receptores seronegativos de trasplante renal, la inmunidad pasiva y activa transmitida por los donantes seropositivos confiere cierta protección con reducción en la severidad de la infección primaria. En RN prematuros con infección adquirida por transfusión de hemoderivados, la severidad de la enfermedad está dada por ausencia de inmunidad pasiva. La inmunidad celular es la principal controladora de la infección por CMV, demostrado por la mayor severidad de la infección en los casos donde ella se encuentra comprometida como pacientes con SIDA, receptores de trasplante de médula ósea, receptores de trasplantes de órganos sólidos tratados con inmunoglobulina antitimocito (ATG)<sup>1, 15, 16, 21</sup>.

En la patogénesis de la infección congénita, aunque el feto se considera inmunosuprimido, la infección tiene generalmente un curso benigno. En los neonatos donde la infección es sintomática al nacimiento se manifiesta como la enfermedad multisistémica de individuos inmunosuprimidos. En SNC se encuentra microcefalia, calcificaciones intracraneales, crisis convulsivas, hiperproteorraquia. En oído se puede encontrar inclusiones en las células epiteliales del oído interno, alteraciones del hueso temporal; en retina se observa necrosis focal y celular. A nivel hepático infiltrado linfocítico periportal, estasis biliar, inclusiones en células ductales, necrosis y aumento del tamaño celular parenquimatoso. Las células epiteliales glandulares del páncreas, pulmón, glándulas salivales, riñón presentan solo inclusiones celulares. Los hallazgos de infección placentaria por CMV son de necrosis y

lesión vascular de las vellosidades y a nivel del sincitiotrofoblasto altera su diferenciación y capacidad de invasión con compromiso de la función placentaria <sup>1, 2, 15, 16, 21</sup>.

Aunque la ausencia de inmunidad materna se asocia a enfermedad fetal más severa, lo que se ha encontrado que tiene mayor repercusión es la alteración de la respuesta celular por la infección aunque aún el mecanismo no está claro. La transmisión vertical del CMV de una madre seropositiva se puede dar por reactivación o reinfección <sup>1, 12, 15, 16</sup>. El seguimiento al largo plazo de los niños con infección congénita ha mostrado secuelas más severas como hipoacusia y alteración de la función cognitiva cuando la infección primaria es adquirida durante la gestación <sup>1, 13, 15</sup>. También se ha visto una correlación entre la edad gestacional a la que se adquiere la infección y sus secuelas. La infección primaria durante el primer trimestre genera infección congénita manifiesta al nacimiento y secuelas como retinitis, hipoacusia, retardo mental vista menos frecuentemente si la infección es adquirida en etapas finales de la gestación <sup>1, 2, 15, 16, 21</sup>.

### **1.3 EPIDEMIOLOGIA**

La infección por CMV está ampliamente distribuida en el mundo y en su prevalencia influyen factores como la edad, ubicación geográfica, estrato socioeconómico, prácticas culturales y pautas de crianza. Es así como en países como Estados Unidos o Inglaterra la seroprevalencia de CMV en adultos de estrato socioeconómico medio es del 40 a 60% y en estrato socioeconómico bajo es de 80%; por el contrario, en países en desarrollo la seroprevalencia es de 80% a los 3 años de edad y de 100% en adultos en algunos lugares como Asia y África donde es común la lactancia materna, el hacinamiento, las condiciones higiénicas inadecuadas que son situaciones diferentes a las vistas en países desarrollados donde los niños son llevados a guarderías y los grupos con mayor riesgo de infección son sus cuidadores y los otros niños que con los que comparten el espacio, dada la continua excreción del virus en sus fluidos, además del inicio a edad temprano de vida sexual activa <sup>12, 16, 19, 20</sup>.

De acuerdo a los grupos de edad y estado inmunológico del huésped hay variación en las manifestaciones clínicas y severidad de compromiso. Se establecen diferencias entre individuos inmunocompetentes en inmunosuprimidos, encontrando en este último los grupos de riesgo como son neonatos pretérmino, neonatos con infección congénita, inmunodeficiencias primarias y secundarias, receptores de transplantes, pacientes sometidos a terapia inmunosupresora.



La frecuencia de infección congénita por CMV es de 1 a 2% y está ampliamente distribuida en el mundo. Puede ser adquirida luego de infección primaria durante la gestación, recurrencia o reinfección materna, pero lo que se ha observado es que la infección primaria es la que con más frecuencia causa infección congénita y secuelas. La incidencia de infección primaria en gestantes es de 1 a 1.2% con riesgo de infección congénita de 40% a 50% <sup>2,9,16</sup>.

La infección también puede ser transmitida de madre a hijo en la vida posnatal a través de contacto con secreciones al paso por el canal vaginal (10 – 13%), la lactancia materna (25 – 50%) <sup>4</sup>, saliva y las manifestaciones clínicas son variables desde asintomático a neumonía <sup>8,9,15</sup>.

Entre lactantes y preescolares la transmisión de la infección se presenta por contacto “niño a niño” (10 – 70%) en las guarderías, y estos a su vez la transmiten a sus cuidadores (10 – 20% anual) y padres (25 -50%) seronegativos para CMV, facilitado por la excreción del virus en los fluidos corporales por largos períodos de tiempo por los niños (en promedio 18 meses con rango de 6 a 40 meses) <sup>8,9,15</sup>.

Los estudios seroepidemiológicos de infección por CMV han mostrado como importante factor de riesgo la actividad sexual en niñas adolescentes, de grupos socioeconómicos bajos y a su vez de infección congénita en caso de gestación <sup>9,15,16</sup>.

La transmisión nosocomial se da por transfusión de hemoderivados, trasplante de órganos sólidos y de médula ósea y rara vez persona a persona. Los estudios no han documentado transmisión de la infección por el paciente al personal de salud quizás por las medidas de bioseguridad propias de estos lugares, pero si se ha visto con baja frecuencia transmisión de niño a niño con hospitalizaciones prolongadas por las razones anteriormente expuestas. Por el contrario ha sido demostrada la transmisión donante receptor en transfusión de hemoderivados con manifestaciones de infección severa por CMV principalmente en neonatos pretérmino (menos de 1300 gr de peso) con una incidencia del 15% <sup>2,9,10</sup>.

Los niños inmunosuprimidos, como los receptores de trasplantes de órganos sólidos y de médula ósea pueden presentar infección primaria, reinfección o reactivación que usualmente se manifiesta clínicamente a los 30 a 90 días postrasplante y las vías de transmisión del virus son los órganos transplantados, transfusión de hemoderivados o contacto íntimos con personas con infección activa por CMV. Aunque los 3 tipos de infección pueden dar síntomas, la infección primaria es la que causa mayor severidad

clínica e incluso la muerte. La severidad de la infección por CMV también es determinada por el tipo de trasplante, por ejemplo en trasplante de médula ósea especialmente si presenta enfermedad injerto contra huésped se da una forma letal de neumonitis intersticial por CMV y el trasplante hepático se puede complicar con hepatitis CMV severa <sup>6, 10, 20</sup>.

La inmunosupresión necesaria para el mantenimiento del trasplante puede provocar reactivación de infección por CMV y manifestaciones clínicas severas de la infección primaria postrasplante. La quimioterapia utilizada para enfermedades malignas aunque no causa morbilidad tan severa por infección por CMV como en pacientes transplantados, puede causar neumonitis y viremia severa <sup>9, 16, 19, 20</sup>. En niños inmunosuprimidos iatrogénicamente como en el caso de enfermedades del tejido conectivo CMV seropositivos y los niños con SIDA, la infección primaria o la reactivación se presenta con manifestaciones severas <sup>16, 19, 20</sup>.

Otro aspecto a considerar en los grupos de riesgo, son los costos generados en la atención de enfermedad por CMV y sus secuelas. Pescovitz hizo un análisis de costos en Indiana University Medical Center del costo del tratamiento de enfermedad por CMV encontrando un costo promedio de US\$ 1092 de tratamiento de 21 días con Ganciclovir y US\$ 861 con Valganciclovir; sin contar los costos económicos y de tiempo generados por hospitalización y en caso de secuelas en rehabilitación <sup>22</sup>.

En el caso de los receptores de trasplantes, al calcular el costo de la enfermedad por CMV, se debe tener en cuenta además el estado serológico del donante y receptor, el éxito o rechazo del trasplante. Por ejemplo en trasplante renal donde se presenta enfermedad entre 20 y 60%, tiene un costo estimado de tratamiento de enfermedad CMV de US\$ 25000 a 50000 por paciente. En pacientes seronegativos el costo de trasplante exitoso es cercano a US\$30000, el primer año US\$ 30000, mantenimiento anual US\$ 15000 que es menor que el costo de diálisis US \$ 70000 al año, con incremento anual de US\$ 914 <sup>23</sup>. De acuerdo a lo anterior se justificaría el tratamiento profiláctico y más que eso, la prevención y detección temprana de la enfermedad <sup>8, 23</sup>.

#### **1.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

Las manifestaciones clínicas de la infección por CMV están claramente influidas por el estado de inmunológico del individuo, determinando la diferencia entre infección y enfermedad por CMV. Es así como en inmunocompetentes puede ser asintomática o dar

una clínica de leve intensidad y autolimitada pasando desapercibida en muchas ocasiones, excepto en casos ocasionales de mononucleosis infecciosa (Fiebre 38°C y pocos síntomas locales, raros faringitis, linfadenopatía o esplenomegalia) <sup>7, 15, 16</sup>.

Usualmente en pacientes inmunosuprimidos, es donde el CMV puede dar manifestaciones clínicas evidentes y pueden llegar a ser de gran intensidad causando incluso la muerte <sup>1, 15, 16</sup>.

Los avances en transplantes de órganos han aumentado significativamente la supervivencia de los pacientes y con la utilización de terapia inmunosupresora, ha emergido el CMV como agente infeccioso oportunista, causante de importante morbimortalidad en este grupo de pacientes. Recordando que en los grupos de riesgo es un problema de salud pública, adicionalmente se han dado avances en su diagnóstico y tratamiento. En 1993 durante la 4ª Conferencia Internacional de CMV en Paris, se establecieron las definiciones de infección y enfermedad por CMV, revisadas en 1995 y actualizadas en 2001 por Ljungman, Griffiths y Paya, aplicadas inicialmente a receptores de transplantes y extendidas a otros individuos inmunocomprometidos. <sup>36</sup>

- **Infección 1ª CMV:** Se define como la infección por CMV en un individuo previamente seronegativo, previa exclusión de aplicación de Inmunoglobulina o transmisión por hemoderivados.
- **Infección recurrente:** o “reinfección”. Se define como detección de una cepa diferente a la que originalmente infectó al paciente, previa exclusión de inmunidad pasiva.
- **Reactivación:** Se asume si 2 cepas son indistinguibles por técnicas moleculares.
- **Enfermedad de órgano blanco por CMV:**
  - **Neumonía:** Signos y síntomas de enfermedad pulmonar con detección de CMV en líquido de lavado broncoalveolar o biopsia pulmonar. La detección de CMV debe ser hecho por aislamiento de virus, prueba histopatológica, análisis inmunohistoquímico o hidridización in situ. La detección de CMV por PCR únicamente, puede ser muy sensible y por lo tanto insuficiente para este propósito. Se debe hacer diagnóstico diferencial con *Aspergillus*.
  - **Enfermedad gastrointestinal:** La combinación de síntomas de tracto gastrointestinal superior e inferior, lesiones de la mucosa evidentes en la endoscopia y demostración de infección por CMV (por cultivos, pruebas histopatológicas, análisis inmunohistoquímico o hidridización in situ) en biopsia. La

detección de CMV por PCR sola es insuficiente para diagnóstico de enfermedad gastrointestinal. El rango de hallazgos endoscópicos es amplio y va de eritema en parches, exudado y mucosa con edema difuso y microerosiones a úlceras profundas y seudotumores. Si el CMV es detectado en mucosa normal generando los cambios celulares típicos, puede aceptarse como infección por CMV.

- **Hepatitis:** Se define como hiperbilirrubinemia y/o transaminasas elevadas en ausencia de otras causas documentadas de hepatitis y detección de infección por CMV (por cultivos, pruebas histopatológicas, análisis inmunohistoquímico o hidridización in situ) en biopsia hepática. La detección de CMV por PCR sola, es insuficiente para diagnóstico porque implica la presencia de viremia transitoria. Se requiere la documentación de CMV dentro del tejido hepático. Deben excluirse otros patógenos como VHC.
- **Enfermedad SNC:** Combinación de síntomas de SNC con detección CMV en LCR, por cultivo o PCR o en biopsia cerebral por cultivos, pruebas histopatológicas, análisis inmunohistoquímico o hidridización in situ.
- **Retinitis:** Lesiones típicas de retinitis por CMV deben ser confirmadas por el oftalmólogo.
- **Nefritis:** Detección de infección por CMV (por cultivo, pruebas histopatológicas, análisis inmunohistoquímico o hidridización in situ) junto con identificación de las características histológicas de infección por CMV en biopsia renal de pacientes con disfunción renal. La detección de CMV por PCR sola, es insuficiente para diagnóstico. Además la viruria en disfunción renal no cumple los criterios de nefritis por CMV.
- **Cistitis:** Detección de infección por CMV (por cultivo, pruebas histopatológicas, análisis inmunohistoquímico o hidridización in situ) junto con la identificación de hallazgos histológicos de infección por CMV en biopsia vesical. La detección de CMV por PCR únicamente, es insuficiente para el diagnóstico. La detección de CMV en orina y síntomas no cumplen criterios de cistitis por CMV.
- **Miocarditis:** Detección de infección por CMV (por cultivo, pruebas histopatológicas, análisis inmunohistoquímico o hidridización in situ) junto a los hallazgos histológicos sugestivos en biopsia miocárdica. La detección de CMV solo por PCR es insuficiente para diagnóstico.
- **Pancreatitis:** Detección de infección por CMV (por cultivo, pruebas histopatológicas, análisis inmunohistoquímico o hidridización in situ) junto a los

hallazgos sugestivos en biopsia de páncreas. La detección de CMV por PCR sola no llena criterios diagnósticos.

- **Otras categorías de enfermedad:** Presencia de signos y síntomas y documentación de CMV por biopsia (la detección de CMV solo por PCR es insuficiente) y una vez han sido excluidas otras causas.
- **Síndrome por CMV:** Debe evitarse este término. Aunque se reconoce que CMV causa fiebre y mielosupresión, que es como usualmente se define esta entidad, los mismos síntomas pueden tener otras causas en receptores de trasplante de células madre, incluyendo herpes virus 6 y 7, adenovirus. Si se utiliza este término que sea al menos luego de tomar pruebas para VHH-6.
- En receptores de trasplante de órgano sólido está mejor definido este síndrome con los mínimos requerimientos de fiebre (Temp > 38°C) por al menos 2 días dentro de un periodo de 4 días, neutropenia o trombocitopenia y detección de MCV en sangre. Es importante diferenciar el síndrome por CMV de enfermedad de órgano blanco.
- **Falla del injerto asociado a CMV:** En trasplante de células madre, se define por pancitopenia, detección de CMV en el mielocultivo, con exclusión de rechazo, recaída y VHH-6.

**1.4.1 Manifestaciones hematológicas.** Dentro de las alteraciones hematológicas ocasionadas por CMV se describen leucopenia, anemia hemolítica y trombocitopenia especialmente en grupos de riesgo como inmunocomprometidos y neonatos<sup>24</sup>.

La trombocitopenia se ha encontrado más en infección congénita por CMV y por infección adquirida es rara en inmunocompetentes y mucho más si son niños. Dentro de los posibles mecanismos (aún no aclarados) se piensa en un efecto citopático directo sobre los megacariocitos o por inducción viral de alteraciones inmunológicas como formación de anticuerpos antimembrana plaquetaria<sup>24</sup>.

Recientemente se ha sugerido la asociación de CMV con PTI en adultos y ocasionalmente en niños. Sheng reporta 25 casos en niños de PTI asociada a CMV con frecuencia de 19,11%, principalmente en lactantes con evidencia de infección congénita y adquirida recomendando su estudio en todos los casos de PTI y tratamiento con Ganciclovir en los casos indicados<sup>25</sup>.

También se ha descrito la asociación de CMV con anemia hemolítica autoinmune, planteando en su patogénesis la formación de anticuerpos antieritrocito, mecanismo

pobremente entendido, generándose la hipótesis de hemólisis paralela a multiplicación activa de CMV <sup>26</sup>.

**1.4.2 Manifestaciones hepáticas.** La infección por CMV se cataloga como una de las principales causas de hepatitis neonatal e infantil, pero hay pocos reportes de esta asociación. Shibata y colaboradores, encuentran 26% de DNA CMV positivo y Funato 58% con falta de claridad de la ruta de transmisión <sup>27</sup>.

En adultos inmunocompetentes se asocia con mínima elevación de transaminasas e inusual de fosfatasa alcalina y bilirrubinas, es generalmente autolimitada con recuperación completa en semanas o meses sin requerimiento de tratamiento específico, solo sintomático <sup>28</sup>.

La asociación entre atresia de vías biliares y CMV se ha planteado y De Tomamso encontró PCR CMV en 34,3% sin observar alteraciones histopatológicas típicas <sup>29</sup>.

**1.4.3 Alteraciones oftalmológicas.** En infección congénita por CMV las manifestaciones oftalmológicas se presentan 5% a 30% de los casos como coriorretinitis y atrofia óptica, la mayoría de las veces benignas y no progresivas posnatalmente en lactantes por lo demás sanos. Se observan frecuentemente en polo posterior cicatrices cororretinales a necrosis retinal bilateral completa, en humor vítreo lesiones algodonosas y estrabismo (29%). Es inusual el compromiso posnatal o su recurrencia y no hay aún un tratamiento bien establecido y se requieren más estudios <sup>5, 29</sup>.

Debido a su asociación con SIDA, la incidencia de retinitis por CMV se ha incrementado en la última década, se presenta en más del 40% de adultos con SIDA y se ha reportado en 6% de niños con SIDA. Se presenta retinitis necrozante granular o amarillo con blanco asociada a hemorragia retiniana en polo posterior o periferia de la retina. Es rara en otro tipo de inmunosupresión En lactantes existe la dificultad de que los síntomas pueden ser preverbales con incapacidad de describir cambios visuales, no está usualmente asociado a signos oculares externos, causando retraso en diagnóstico. No se ha establecido un tratamiento óptimo y se usan iguales esquemas que en adultos de Ganciclovir y Foscarnet ajustando las dosis a la superficie corporal. Se recomienda en cuanto sea posible reducir la inmunosupresión, por riesgo de reactivación de retinitis si no hay terapia antiviral a largo plazo. Con recuperación de la inmunidad se puede discontinuar la terapia antiviral de mantenimiento con mejoría del pronóstico sistémico. A pesar de tratamiento exitoso con regresión de retinitis el compromiso de la agudeza visual es irreversible, particularmente si la fovea o el nervio óptico están comprometidos. El diagnóstico precoz y tratamiento

tempranos pueden evitar la ceguera irreversible. Se han reportado 40 casos de retinitis pediátrica no congénita en la literatura mundial que se adiciona a series consecutivas de 8 niños (uno con infección congénita) manejado en un centro terciario en 10 años <sup>5, 30</sup>.

**1.4.4 Alteraciones neurológicas.** En estados de inmunosupresión como SIDA, la infección por CMV es una de las infecciones oportunistas más importantes. Las manifestaciones neurológicas comprenden retinitis, seguida por encefalitis, polirradiculopatía y neuropatía multifocal. La retinitis necrozante no detectada puede causar ceguera irreversible. La polirradiculopatía se presenta como paraparesia subaguda, parestesia y retención urinaria, progresando a parálisis ascendente y muerte sin tratamiento. La neuropatía multifocal usualmente afecta los nervios radial, ulnar, peroneo, pares craneales. La ventriculoencefalitis manifestada como confusión, hiperreflexia, parálisis de pares craneales y la encefalitis micronodular difusa es asintomática. El tratamiento disponible actualmente es la monoterapia con Ganciclovir, Foscarnet y Cidofovir con administración intraocular en retinitis refractaria y profilaxis sistémica para prevención de enfermedad extraocular a pesar de lo cual la supervivencia está limitada a meses. Desde la aparición de la terapia antirretroviral intensiva (HAART) en EU la tasa de infección por CMV ha disminuido de 15% a 3% personas/año en 1997 <sup>31</sup>.

Las características de las neuroimágenes de infección congénita por CMV incluyen calcificaciones periventriculares, ventriculomegalia, retraso de la mielinización, displasia hipocampal quistes occipitales periventriculares, lisencefalia, alteraciones de la migración cortical. Las alteraciones en las neuroimágenes son un excelente predictor de mal pronóstico neurológico <sup>32</sup>.

Los pacientes con infección congénita CMV tienen mayor probabilidad de experimentar crisis posnatales, la frecuencia de estas crisis va de 10 a 56% en infección congénita sintomática comparado con 0,9% en infección congénita asintomática. El estudio de Suzuki y colaboradores, muestra una tasa de desarrollo de epilepsia de 37%. Hay datos limitados de epilepsia luego de infección congénita. El desarrollo de epilepsia no está significativamente asociado con desarrollo de RM, microcefalia o hipoacusia. Los hallazgos de este estudio sugieren que los cambios en las neuroimágenes más que los síntomas son útiles en la identificación de niños infectados que están en riesgo de desarrollo de epilepsia <sup>33</sup>.

**1.4.5 Alteraciones renales.** La infección intrauterina es la causa más frecuente de síndrome nefrótico congénito (SNC) y se han reportado casos en infección por Toxoplasma, Rubéola y Citomegalovirus. Besbas reporta el primer caso de SNC

manifestado como esclerosis mesangial difusa asociada a infección por CMV manejada con Ganciclovir con buena respuesta. La relación causal entre CMV y SNC no ha sido aclarada y hay pocos reportes documentando tal asociación <sup>34</sup>.

Otra de las manifestaciones renales de infección por CMV es la nefritis membranosa. Hay pocos casos reportados de nefropatías por CMV en niños y la mayoría enfocadas a síndrome nefrótico congénito neonatal y Goergaki y colaboradores, reportan un caso de nefritis membranosa por CMV en una lactante asiática de 19 meses con manejo exitoso con Ganciclovir y Valganciclovir llamando la atención acerca de la presentación inusual de esta patología en niños sanos y de la controversia en el manejo con Ganciclovir en inmunocompetentes por su alta toxicidad renal y hematológica <sup>35</sup>.

**1.4.6 Síndrome febril prolongado.** El síndrome febril prolongado es una manifestación de infección por CMV usualmente vista en pacientes inmunocompetentes y frecuentemente relacionada con mononucleosis infecciosa. Los casos más frecuentemente reportados se han visto en series de casos en adultos asociados a esplenomegalia, linfocitosis e hipertrigliceridemia y pérdida de peso, de curso autolimitado con recuperación espontánea y aunque se ha descrito en lactantes no se han reportado casos con tales características <sup>36</sup>.

## 1.5 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Siendo la infección por CMV muy frecuente en pacientes inmunosuprimidos, especialmente pacientes transplantados, se ha hecho cada vez más importante la utilización de pruebas de laboratorio para prevención, diagnóstico temprano y monitoreo de tratamiento <sup>3</sup>.

Para el diagnóstico se dispone de varias pruebas sin olvidar la importancia de una historia clínica y examen físico completos, que permitan iniciar el enfoque de infección o enfermedad por CMV, pues la presencia de CMV en los tejidos puede ser un hallazgo incidental y no necesariamente implica causalidad<sup>13</sup>:

- **Cultivos virales:** Requieren de 21 días para ser reportados como negativos por lo que no se usan de rutina. Pueden ser útiles en resistencia a tratamiento.
- **Detección de antígenos tempranos por fluorescencia:** Los fibroblastos infectados se tiñen con anticuerpos específicos contra el antígeno MIE p72, se demora



alrededor de 24 horas. La sensibilidad es insuficiente para recomendarlo de rutina después de trasplante alogénico de células madre.

- **Antigenemia:** Cuantificación de leucocitos positivos para pp65. Es una prueba indirecta de infección. Es una prueba realizable, rápida y sensible de uso común.
- **PCR cualitativa:** Se puede realizar en sangre, leucocitos y plasma. Es rápida y sensible, fácilmente automatizada. El umbral necesita una calibración cuidadosa para detección de infección por CMV.
- **PCR cuantitativa:** Útil en monitorización de la respuesta a tratamiento, como marcador sustituto de resistencia clínica o viral. Se ha observado correlación entre grados elevados de DNA viral y la presencia de síntomas clínicos en receptores de trasplante y pacientes con SIDA.
- **Captura por hibridización:** Sondas de RNA usadas para detectar DNA viral por ELISA. Se puede realizar en sangre almacenada por más de 48 horas. Los resultados son prometedores.
- **Amplificación basada en secuenciamiento de ácidos nucleicos:** Se basa en el secuenciamiento de RNAm viral aislado en un fondo de DNA.

Para monitorización de inmunidad específica contra CMV se dispone de:

- **Serología:** En individuos inmunocompetentes puede ser altamente sensible y específica. Los títulos de IgM se elevan 2 a 6 semanas después de la infección y persisten por varios años y pueden detectarse en episodios de reactivación. La IgG persiste a lo largo de la vida pero sus niveles van disminuyendo con la edad. No son útiles para monitorización en pacientes inmunocomprometidos. La prueba IgG de avidez (avidez baja sugiere infección en los últimos 3 meses) puede ser útil en la identificación de gestantes con riesgo de infección congénita de sus hijos.
- **Prueba de tetrameros:** Método de investigación para detección de péptidos específicos de LTCD8+. Estudios en receptores de trasplante alogénico de células madre sugieren un umbral protector bajo el cual se pueden identificar los pacientes con alto riesgo de reactivación.
- **Citoquinas:** Método de investigación con alto rendimiento para detección de LT específicos contra virus. Está siendo evaluado en pacientes transplantados. Combinado con técnicas de detección viral rápidas y sensibles, puede ser útil en monitorización de pacientes postrasplante y para la toma de decisión de estrategias de terapia profiláctica o pre-emptiva<sup>13</sup>.

En el período prenatal la prueba utilizada para diagnóstico de infección fetal es la PCR – CMV (sensibilidad 72.4% a 78% y especificidad de 96.8% a 100%) o cultivo en líquido amniótico (sensibilidad 72.4% y especificidad 98.4%) <sup>3,11</sup>. En el período neonatal idealmente las pruebas deben realizarse antes de las 2 semanas de vida, ya que después de este tiempo hay confusión para diferenciar el momento de transmisión de la infección (prenatal, natal o posnatal) importante factor para determinación de secuelas. Se confirma por PCR, cultivos en fluidos especialmente orina y saliva que pueden tomar 2 o más semanas, siendo preferibles cultivos en shell vial con resultados a las 24 y 48 horas de incubación. La toma de pp65 en neonatos está limitada por el requerimiento de grandes volúmenes de sangre. No se recomienda las pruebas serológicas pues tienen frecuentes falsos positivos y no permiten diferenciar entre infección prenatal, natal o posnatal <sup>11,13, 14</sup>.

En niños inmunocompetentes, las pruebas serológicas se utilizan ampliamente en el tamizaje de infección por CMV y permiten diferenciar la infección reciente de la infección antigua. La IgG permite detectar pacientes con infección antigua y en caso de seroconversión es indicador de infección primaria, además la prueba de avidéz para IgG resulta mejor para identificación de infección primaria (valor predictivo negativo 100%) <sup>18</sup>. La IgM es usada para detección de infección primaria pero su precisión es muy variable y no permite diferenciarla de reinfección o reactivación; además no es confiable en pacientes inmunosuprimidos y gestantes. Se han desarrollado nuevas técnicas como ELISA IgM CMV de captura, mostrando sensibilidad 100% y especificidad 100% <sup>18</sup>. En pacientes sintomáticos se debe descartar infección por otros gérmenes como VEB o toxoplasma <sup>9, 11, 16</sup>.

En niños inmunocomprometidos, se dificulta el diagnóstico de infección y enfermedad, pues la presencia del CMV en fluidos corporales y tejidos no necesariamente significa que las manifestaciones clínicas encontradas sean ocasionadas por este virus. Sin embargo, la infección primaria usualmente causa enfermedad por CMV y la reactivación es frecuente. Es importante conocer el estado serológico previo de los pacientes especialmente en los candidatos a trasplante y continuar el seguimiento postrasplante, recordando que las manifestaciones clínicas de enfermedad en ellos se pueden presentar a las 4 a 12 semanas y la detección de antigenemia (sensibilidad 94% y especificidad 94%) o carga viral elevada confirmaría el diagnóstico. Hay que hacer diagnóstico diferencial de otras causas oportunistas de enfermedad como *P.jiroveci*, toxoplasmosis, hongos, bacterias y otros virus y deben tomarse biopsias de tejidos y realizarse lavado broncoalveolar buscando

inclusiones intranucleares que indicarían replicación activa. También puede por PCR e hibridación de ADN in situ que son altamente sensibles <sup>11,13,15</sup>.

## 1.6 TRATAMIENTO

Los antivirales efectivos contra CMV comprenden Ganciclovir, Foscarnet y Cidofovir, los 3 con toxicidad significativa, siendo medicamento de 1ª línea el Ganciclovir <sup>37,38</sup>.

El Ganciclovir, análogo sintético de la guanina, fue el primer antiviral aprobado para el tratamiento de enfermedad severa por CMV. Su mecanismo de acción es la inhibición competitiva de la DNA polimerasa viral con interrupción de la replicación celular. Tiene vida media mayor a 24 horas, baja biodisponibilidad oral y eliminación renal. Dentro de los mecanismos de resistencia viral al Ganciclovir se encuentran mutaciones de los genes U<sub>L</sub>97 o U<sub>L</sub>54 codificadores de la DNA polimerasa viral. El efecto adverso más importante es la mielosupresión (40%) manifestada por trombocitopenia, anemia y neutropenia. Otros efectos adversos menos frecuentes son cefalea, alteraciones del estado de conciencia, ataxia, convulsiones, fiebre, exantema, elevación de transaminasas. Estudios en animales han mostrado aspermia con subsecuente infertilidad, efecto teratogénico y carcinogénico <sup>37,38</sup>.

Dosis profilácticas y terapéuticas de Ganciclovir: 10 mg/kg/día IV dividido en 2 o 3 dosis, por 3 semanas. Seguido por una terapia de mantenimiento para evitar recaídas o profilaxis a largo plazo con 2 esquemas <sup>15,38</sup>:

1. 5 mg/kg/día DU
2. 6 mg/kg/día, 5 días a la semana.

Ganciclovir oral profiláctico: 1 g 3 veces diariamente en SIDA avanzado.

El Valganciclovir, precursor del Ganciclovir, se convierte y es absorbido como ganciclovir por lo tanto con el mismo mecanismo de acción. Aprobado por FDA para tratamiento de retinitis, comercialmente disponible solo en presentación oral en tableta y en investigación en jarabe para tratamiento de enfermedad congénita con compromiso de SNC<sup>38</sup>.

Dosis de valganciclovir para tratamiento de retinitis en pacientes con SIDA: Inducción 900 mg/día VO dividido en 2 dosis por 21 días seguido por dosis de mantenimiento de 900 mg/día DU<sup>38</sup>.

El Foscarnet, análogo sintético inorgánico, como los anteriores inhibidor competitivo de la DNA polimerasa viral por bloqueo de unión del pirofosfato a su receptor. Tiene una vida media de 48 horas, eliminación renal, vía de administración IV, mecanismos de resistencia mediados por mutaciones de genes codificadores de DNA polimerasa. El efecto adverso más serio es la nefrotoxicidad; alteraciones electrolíticas como hipo e hipercalcemia, hipo e hiperfosfatemia, cefalea, irritabilidad, convulsiones, náuseas, emesis, elevación de transaminasas, anemia, granulocitopenia, úlceras genitales<sup>38</sup>.

Dosis terapéutica de Foscarnet: Inducción 180 mg/kg/día dividido en 3 dosis por 14 a 21 días, mantenimiento 90 a 120 mg/kg/día DU<sup>38</sup>.

El Cidofovir, nuevo análogo de nucleósido acíclico, con mecanismo de acción similar a los otros análogos de nucleósidos, con inhibición competitiva y selectiva de DNA polimerasa viral. Alternativa en resistencia a Ganciclovir y Foscarnet. Tiene ruta de administración IV, con vida media de 2,6 horas y eliminación renal. Es nefrotóxico<sup>38</sup>.

Dosis de Cidofovir: Inducción 5 mg/kg/sem por 2 semanas; mantenimiento 5 mg/kg cada 2 semanas. Ajustar a función renal<sup>38</sup>.

**1.6.1 Tratamiento de infección congénita por CMV.** Hasta el momento no hay ningún antiviral aprobado para el tratamiento de infección congénita por CMV<sup>6</sup>. Se han realizado varios estudios de tratamiento de neonatos con infección severa por CMV con Ganciclovir IV comparando diferentes dosis y duración de tratamiento con diferentes resultados y efectos secundarios y en fases II y III de investigación, que no han permitido su recomendación, además de las dificultades éticas para realización de estudios mejor diseñados en este grupo de edad<sup>2, 9, 15,16</sup>. El uso de esteroides y Ganciclovir y gammaglobulina hiperinmune se encuentra en fase de investigación<sup>2, 37</sup>.

El consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica para diagnóstico y tratamiento de infección congénita por CMV recomienda:

Para diagnóstico de infección congénita, recomienda iniciar en la etapa prenatal con el tamizaje serológico en gestantes con síndrome mononucleósico o si tiene alto riesgo de infección por trabajar o convivir con niños pequeños. En caso de documentarse primoinfección materna reciente estaría indicada la realización de PCR en LA o si aparecen

alteraciones ecográficas sugestivas de infección fetal durante la gestación. La PCR cuantitativa luego de la semana 21 es el método de elección<sup>40</sup>.

En el RN hijo de madre con primoinfección demostrada durante la gestación o con serología sospechosa, RN con infección sugerida por alteraciones fetales ecográficas prenatales o RN con signos clínicos o radiológicos al nacimiento; también se recomienda en hijos de madres con infección por VIH y RN PT o de bajo peso. En ellos se debe realizar cultivo en Shell vial o PCR en orina durante las primeras 2 semanas de vida. Una vez documentada la infección congénita se debe solicitar estudio completo que comprende CH, tiempos de coagulación, pruebas de función hepática y renal, carga viral en sangre y LCR, fondo de ojo, potenciales evocados auditivos y visuales, neuroimágenes<sup>40</sup>.

El seguimiento de estos niños debe hacerse por un grupo multidisciplinario por Infectología, Otorrinolaringología, Neurología, Oftalmología y Rehabilitación pediátricas. No se contraindica la lactancia materna, ni tampoco se deben aislar los niños. A todos los niños infectados por CMV se les deben realizar controles neurológicos, audiológicos y oftalmológicos al menos una vez al año hasta el final de la edad escolar<sup>40</sup>.

**1.6.2 Indicaciones de terapia antiviral en niños inmunocompetentes.** En niños inmunocompetentes cuyos síntomas se resuelven espontáneamente, no está indicada la terapia contra CMV<sup>9, 15, 16, 37, 38</sup>.

**1.6.3 Indicaciones de terapia antiviral en grupos de riesgo<sup>7, 38</sup>:**

- Receptores de órgano sólido:
  - Administración profiláctica para prevenir desarrollo de infección.
  - Terapia supresora para prevenir la reactivación de infección latente por CMV.
  - Terapia preemptiva anticipada (Administración profiláctica de Ganciclovir sólo en pacientes con PCR positivo para DNA/RNA CMV, antigenemia o cultivos virales) para tratamiento de infección por CMV, antes de que progrese a enfermedad por CMV.
  - Tratamiento de enfermedad documentada y establecida por CMV.
- Receptores de trasplante de MO: Cuando la infección por CMV puede precipitar enfermedad injerto contra huésped o por la naturaleza inmunosupresora de la enfermedad injerto contra huésped que facilita la reactivación del CMV por mecanismos no muy bien entendidos<sup>38</sup>. Se prefiere realizar un tratamiento

preventivo en vez de curativo. La terapia de mantenimiento con Ganciclovir está indicada en pacientes con riesgo de recurrencia por inmunosupresión prolongada y se debe continuar 100 días postrasplante <sup>15</sup>.

- Pacientes con SIDA: Donde está indicada la terapia antiretroviral altamente activa (HAART) útil en prevención de enfermedad por CMV. El panel de expertos del CDC recomiendan profilaxis con Ganciclovir de niños CMVsero(+) con recuento de CD4+ < 50 células/mm<sup>3</sup>, educación acerca de signos de alarma de retinitis para diagnóstico y tratamiento precoz.
- También se recomienda tratamiento preventivo con Ganciclovir en pacientes con antecedente de enfermedad por CMV. Suspensión del tratamiento profiláctico si hay un aumento sostenido por más de 6 meses del recuento de CD4+. En caso de enfermedad por CMV, está indicada la terapia de inducción hasta mejoría sintomática (usualmente 14 a 21 días) y continuación de terapia de mantenimiento (excepto en enfermedad limitada a pulmón o TGI) <sup>15</sup>.

## 1.7 PREVENCIÓN

La prevención está encaminada a disminuir la transmisión hijo – madre durante la gestación. En el caso de gestantes seronegativas se recomienda asumir que todo niño menor de 3 años es potencialmente infectante a través de saliva y orina y por lo tanto debe realizarse un adecuado lavado de manos con agua y jabón antes y después de cambio de pañal, limpiar nariz y boca y de la manipulación de prendas y juguetes del niño. Evitar dormir en la misma cama con el niño, compartir recipientes de comida o ropa de baño, no besarlos cerca de la nariz o la boca <sup>3, 9, 14</sup>.

En Estados Unidos, no está establecido el tamizaje serológico durante el control prenatal; algunos médicos toman de rutina IgG CMV para detección de seroconversión. Las madres seropositivas se considera que tienen inmunidad protectora fetal. En caso de seroconversión debe advertirse sobre el riesgo de infección congénita. Si se evidencia mononucleosis se debe realizar IgM CMV o detección viral por cultivo o ADN CMV y si es positiva advertir sobre el riesgo de infección congénita <sup>3</sup>. El uso de antivirales durante la gestación y la vacuna, se encuentran actualmente en investigación <sup>14</sup>.

En receptores de trasplante de órganos sólidos usualmente se coloca Inmunoglobulina CMV IV como parte del régimen de prevención de enfermedad por CMV; aunque no se recomienda para prevención de infección CMV en receptores de trasplante de médula

ósea. Aún no hay estudios que soporten el uso de inmunoglobulina en gestantes para la prevención de infección congénita <sup>2,9, 15</sup>.

Hay actualmente 2 vacunas contra CMV en fase II de investigación, la vacuna CMVgB/MF59 y la vacuna CMV cepa Towne y hasta el momento no se ha aprobado su uso para la prevención de infección por CMV <sup>2, 9, 15, 39</sup>.

## **2 METODOLOGÍA**

### **2.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN**

Se realiza un estudio retrospectivo, observacional de tipo descriptivo con componente analítico, donde se pretende establecer una correlación entre las diferentes pruebas diagnósticas entre sí y las pruebas diagnósticas con los cuadros clínicos establecidos.

### **2.2 POBLACION DE ESTUDIO**

Se incluyen todos los niños atendidos en la Fundación Hospital de la Misericordia, durante el período comprendido entre enero 1 de 2008 a junio 30 de 2009, con títulos positivos de Ig M para CMV sin importar los valores.

### **2.3 CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA**

No se realiza el cálculo del tamaño de la muestra porque se toman todos los pacientes con títulos positivos para CMV entre enero 1 de 2008 y junio 30 de 2009.

### **2.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Se incluyeron los niños entre 1 día y 18 años de edad a quienes se solicitó IgM CMV y fue reportada como positiva por parte del laboratorio, lo cual incluyo la zona gris (punto de corte 0,39) de la prueba aplicada.

### **2.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Se excluyeron los niños que recibieron tratamiento para CMV en otra institución.



## 2.6 VARIABLES

Se establecieron como variables continuas edad, pruebas de laboratorio pp65, PCR, recuento de plaquetas y de leucocitos; como variables categóricas el género, patología asociada, criterios de tratamiento, cuadros clínicos establecidos.

Estas variables a su vez se clasificaron en variables de exposición como fueron la edad, género, patología asociada, pruebas de laboratorio, criterios de tratamiento; como variables de desenlace los cuadros clínicos establecidos y muerte.

Variable	Tipo de Variable	Nivel Medición	Clasificación
Edad	Continua	Meses	Exposición
Género	Categórico		Exposición
Inmunodeficiencia	Categórico		Exposición
VIH	Categórico		Exposición
Medicamentos	Categórico		Exposición
Neoplasia hematolinfoide	Categórico		Exposición
Neoplasia de órgano sólido	Categórico		Exposición
Niveles de IgM	Continua	Index	Exposición
pp65	Continua	Copias/ml	Exposición
PCR	Continua	Copias/ml	Exposición
Criterio de tratamiento clínica positiva	Categórica		Exposición
Criterio de tratamiento pp65	Categórica		Exposición
Criterio de tratamiento PCR	Categórica		Exposición
Criterio de tratamiento patología asociada	Categórica		Exposición
Coriorretinitis	Categórica		Desenlace
Recuento de plaquetas	Continua	Plaquetas/ml	Desenlace
Recuento leucocitos	Continua	Leucocitos/ml	Desenlace
Síndrome nefrótico	Categórica		Desenlace
Proteinuria no nefrótica	Categórica		Desenlace
Hepatitis	Categórica		Desenlace
Ictericia colestásica	Categórica		Desenlace
Atresia de vías biliares	Categórica		Desenlace
Síndrome febril prolongado	Categórica		Desenlace
Muerte	Categórica		Desenlace

## 2.7 RECOLECCION DE DATOS

Se recolectó la información con el departamento de Estadística y el Laboratorio clínico de la Fundación Hospital de la Misericordia de los pacientes con títulos positivos de IgM para CMV reportadas durante el periodo de tiempo solicitado, obteniendo el acceso a las

historias clínicas previo trámite de autorización con la gerencia y el Comité de ética de la institución.

Se realizó la revisión sistemática de las historias clínicas y se procedió a consignar los diferentes datos en un formato (ver anexo); dicho formato fue sometido a una prueba piloto donde el 10% de los pacientes con títulos positivos de IgM para CMV se les diligenció el formato y se estableció que cumplía con la recolección completa de los datos.

Posteriormente se recolectaron todos los datos de historia clínica en el formato y se creó una base de datos de Excell que luego se migró a un software estadístico para el análisis estadístico.

## **2.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Una vez obtenidos los datos en la base de datos de Excell, se migró a software estadístico SPSS para Windows versión 15.0 y el análisis procedió así:

**2.8.1 Componente descriptivo.** Para las variables continuas se realizaron medidas de tendencia central y de dispersión: moda, mediana y media y desviación estándar. Para las variables categóricas se establecieron las frecuencias absolutas y porcentajes.

**2.8.2 Análisis bivariado.** Previamente a este se realizó la prueba de normalidad de Kolmogorov Smirnov, donde se demostró que la distribución de la población para la edad no era de características normales. Por tal motivo se realizó el análisis estadístico con pruebas no paramétricas.

Para el análisis de las variables continuas se realizó una comparación de medianas por medio de la prueba de Mann Whitney y para las variables categóricas se realizó un análisis comparativo por medio de la prueba de  $J_i^2$  o el test exacto de Fisher.

Se estableció una significancia estadística con valores de p por debajo de 0,05 y un nivel de confianza con intervalos de confianza del 95% con un error alfa de 5% y un beta de 20%.

**2.8.3 Análisis multivariado.** Se realizó un análisis multivariado de regresión logística para las variables de desenlace que eran los cuadros clínicos donde no se encontró ninguna asociación estadísticamente significativa derivada como tal del modelo.

## **2.9 CONTROL DEL DATO**

Cada una de las historias clínicas fue revisada por el investigador, los datos se transcribieron directamente al formato, del formato el investigador directamente los pasó a la base de datos y de todas formas al 10% de los pacientes de la base de datos nuevamente se solicitaron las historias clínicas y se verificó que los datos estuvieran correctamente diligenciados.

## **2.10 ASPECTOS ADMINISTRATIVOS**

Luego de aprobación del protocolo de investigación por el Comité de investigaciones del departamento de Pediatría de la Universidad Nacional, se presentó al comité de ética médica de la Fundación Hospital de la Misericordia y una vez aprobado se procedió a recolectar los pacientes de los libros de registro del laboratorio clínico de la institución y revisión de historias clínicas en el sistema, los datos se consignaron en un formato de recolección diseñado por los investigadores con asesoría del epidemiólogo y luego se registraron a una base de datos diseñada en Excell para posterior migración y análisis estadístico.

## **2.11 ASPECTOS ÉTICOS**

Por tratarse de un estudio descriptivo con componente analítico, sin ningún tipo de intervención, no se solicitó consentimiento informado y previa aprobación por el comité de ética médica del hospital, se revisaron las historias bajo las normas de control de historias clínicas de la institución. No se consideró que se presentaran conflictos de carácter ético que limitaran la realización de la revisión, salvo la eventual revelación de la identidad de los pacientes que hicieron parte de la muestra. Es responsabilidad de los investigadores que esta situación no se presente. Los resultados obtenidos de esta investigación tienen propósitos únicamente científicos y no se usarán con otras intenciones.

### 3 RESULTADOS

#### 3.1 DESCRIPTIVOS:

Se revisaron 109 historias clínicas dentro de las cuales el promedio de edad de los pacientes fue 54,75 meses es decir, 4,56 años con distribución de características no normales como se demuestra en el histograma.

Tabla 1. Edad de pacientes con Ig M positiva CMV  
Fundación Hospital de la Misericordia, Bogotá Enero 1 de 2008 a junio 30 de 2009

		EDAD
<b>N</b>	<b>Válidos</b>	109
<b>Media</b>		54,75
<b>Mediana</b>		23
<b>Moda</b>		2
<b>Desv. típ.</b>		61,341
<b>Mínimo</b>		1
<b>Máximo</b>		300
<b>Percentiles</b>	<b>25</b>	6
	<b>50</b>	23
	<b>75</b>	98,5

### Histograma

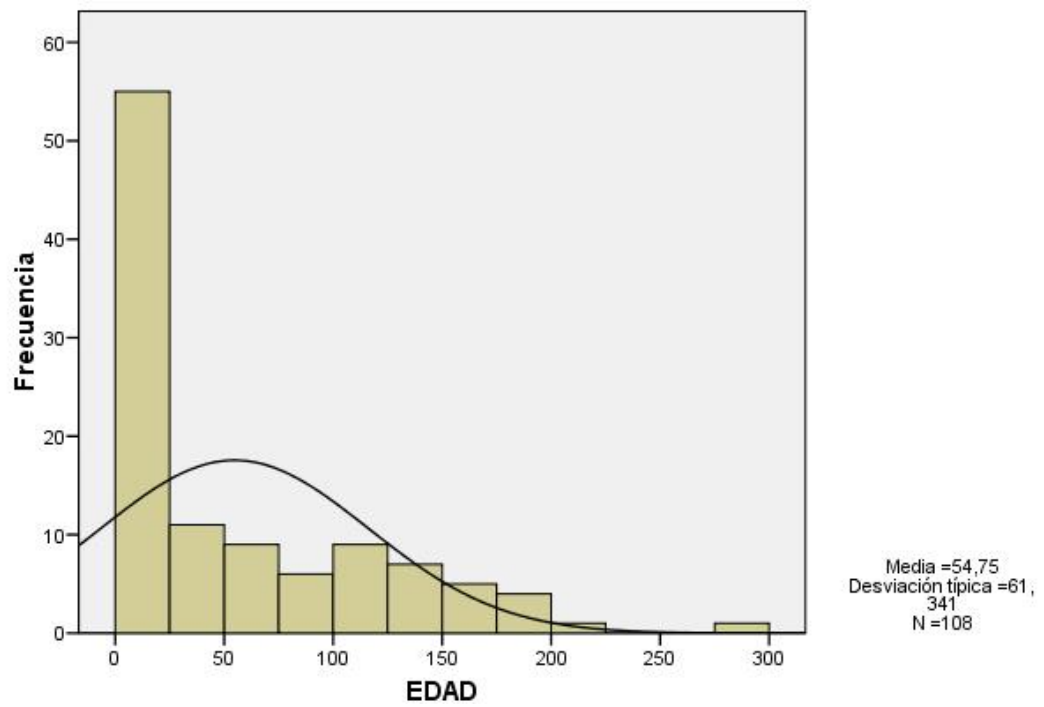


Figura 1. Distribución de edad de pacientes con Ig M para CMV positiva, Fundación Hospital de la Misericordia, Bogotá. Enero 1 de 2008 a junio 30 de 2009.

De los 109 pacientes, 50 (45,9%) corresponden al género masculino y 54% al género femenino.

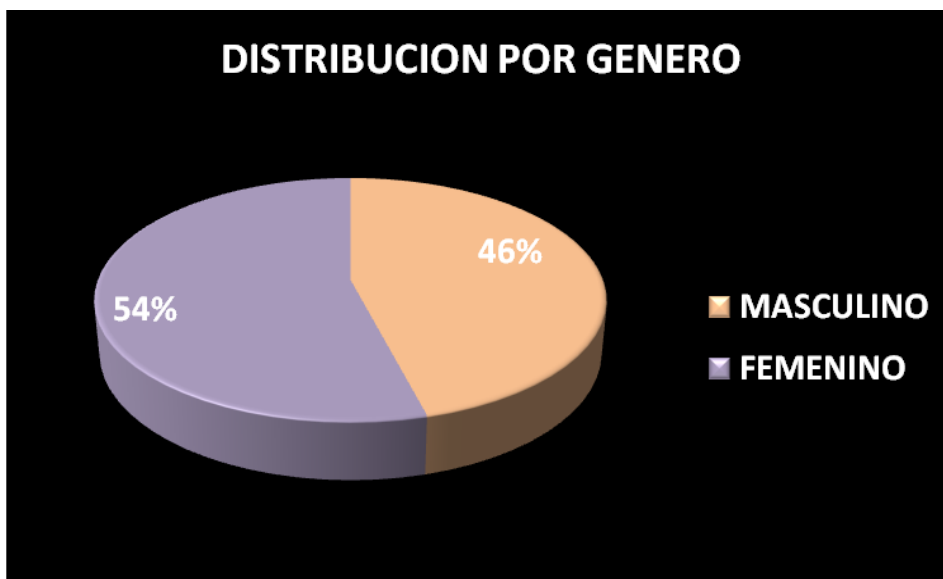


Figura 2. Distribución por género de los pacientes con Ig M positiva para CMV, Fundación Hospital de la Misericordia, Bogotá. Enero 1 de 2008 a junio 30 de 2009.

En cuanto a las patologías de base de estos pacientes, se encontró que solo 9 (8,3%) tenían cuadros de inmunodeficiencias, sin encontrar ninguno con diagnóstico positivo para VIH; el mismo número de pacientes recibió fármacos inmunosupresores, solo 3 (2,8%) de ellos tenían neoplasia hematolinfóide y 1 (0,9%) neoplasia de órgano sólido.

Al establecer la presencia de IgM es de anotar que antes de realizar las pruebas confirmatorias 17 de los pacientes tenían títulos en zona gris.

Tabla 2. Títulos de Ig M para CMV en zona gris de los pacientes de Fundación Hospital de la Misericordia, Bogotá, enero 1 de 2008 a junio 30 de 2009

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
SI	17	15,6	15,6
NO	92	84,4	100
<b>Total</b>	109	100	

La media de los títulos de Ig M para CMV de los 109 pacientes fue de 1,56 y la mediana de 0,96.

Tabla 3. Títulos de Ig M para CMV de los pacientes de Fundación Hospital de la Misericordia, Bogotá, enero 1 de 2008 a junio 30 de 2009

		NIVEL IGM CMV
<b>N</b>	Válidos	109
	Perdidos	0
<b>Media</b>		1,55728
<b>Mediana</b>		0,958
<b>Moda</b>		,423(a)
<b>Desv. típ.</b>		1,476164
<b>Mínimo</b>		0,41
<b>Máximo</b>		6,7
<b>Percentiles</b>	<b>25</b>	0,5815
	<b>50</b>	0,958
	<b>75</b>	1,748

Solo se solicitó a 61 (56%) pacientes las pruebas confirmatorias, a 29 (26,6%) pp65 y a 32 (29,4%) PCR para CMV, es decir que a 44% de los pacientes no se le solicitó prueba confirmatoria. Dentro de estas pruebas, la pp65 fue positiva en 5 (4,6 %) pacientes. La PCR fue positiva en 8 (7,3%) pacientes.

Tabla 4. Frecuencia de pp65 solicitadas a pacientes con títulos positivos de IgM para CMV, Fundación Hospital de la Misericordia, Bogotá, enero 1 de 2008 a junio 30 de 2009

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
<b>SI</b>	29	26,6	26,6
<b>NO</b>	80	73,4	100
<b>Total</b>	109	100	

Tabla 5. Frecuencia de pp65 positiva solicitada a pacientes con títulos positivos de IgM para CMV, Fundación Hospital de la Misericordia, Bogotá, enero 1 de 2008 a junio de 30 de 2009

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
<b>NO SOLICITADOS</b>	80	73,4	73,4
<b>SI</b>	5	4,6	78
<b>NO</b>	4	3,7	81,7
<b>SIN DATO</b>	20	18,3	100
<b>Total</b>	109	100	

Tabla 6. Frecuencia de PCR solicitada a los pacientes con títulos positivos de IgM positiva para CMV, Fundación Hospital de la Misericordia, Bogotá enero 1 de 2008 a junio 30 de 2009.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
<b>SI</b>	32	29,4	29,4
<b>NO</b>	77	70,6	100
<b>Total</b>	109	100	

Tabla 7. Frecuencia de PCR positiva solicitada a pacientes con títulos positivos de Ig M para CMV, Fundación Hospital de la Misericordia, Bogotá, enero 1 de 2008 a junio 30 de 2009.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
<b>NO SOLICITADOS</b>	77	70,6	70,6
<b>SI</b>	8	7,3	78
<b>NO</b>	18	16,5	94,5
<b>SIN DATO</b>	6	5,5	100
<b>Total</b>	109	100	

En cuanto a tratamiento, 92 (84%) pacientes no fueron tratados y de los 17(16%) que recibieron tratamiento, 11(65%) fueron tratados por cuadro clínico sin prueba confirmatoria, solo 6 (35%) de los pacientes fueron tratados con prueba confirmatoria positiva, es decir que algunos con prueba confirmatoria positiva no fueron tratados.

Tabla 8. Criterios de tratamiento de pacientes con títulos positivos de IgM para CMV, Fundación Hospital de la Misericordia, Bogotá, enero 1 de 2008 a junio 30 de 2009

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
<b>SI</b>	17	16%
<b>CLINICA</b>	11	65%
<b>PP65</b>	2	12%
<b>PCR</b>	4	24%
<b>NO</b>	92	84%



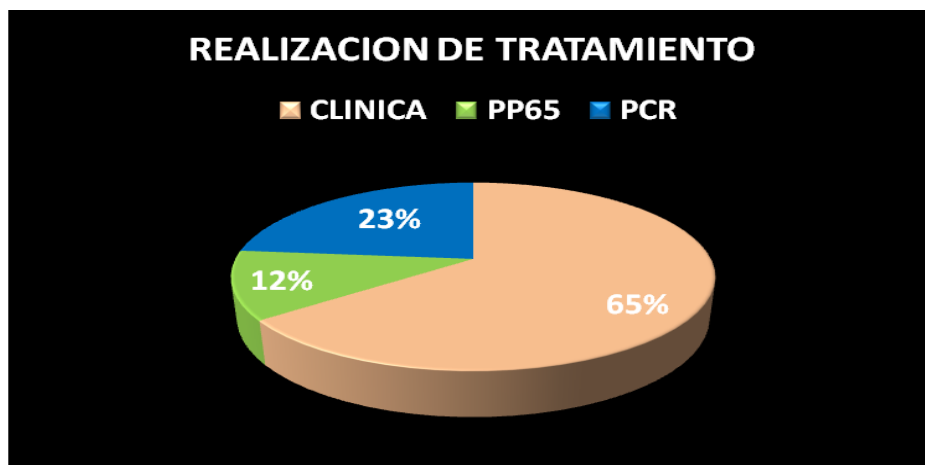


Figura 3. Distribución de los criterios de tratamiento de los pacientes con títulos positivos de IgM para CMV en Fundación Hospital de la Misericordia, Bogotá, enero 1 de 2008 a junio 30 de 2009.

En cuanto a la caracterización de los cuadros clínicos de los pacientes, es importante tener en cuenta que 11 con clínica positiva, 6 pacientes tenían patología asociada, especialmente oncológica, 3 neoplasia hematolinfóide y 1 neoplasia de órgano sólido, 2 pacientes tenían otro tipo de inmunodeficiencia.

Tabla 9. Frecuencia de tratamiento por patología asociada en pacientes con títulos positivos de Ig M para CMV, Fundación Hospital de la Misericordia, Bogotá, enero 1 de 2008 a junio 30 de 2009.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
	103	94,5	94,5
SI	6	5,5	100
<b>Total</b>	109	100	

En cuanto a los cuadros clínicos encontrados, el síndrome febril prolongado se encontró en 14 (16,8%) pacientes.

Compromiso neurológico se encontró en 5 (5,8%) pacientes correspondiendo especialmente a convulsiones en 3 casos (60%), microcefalia en 1 (20%) caso y calcificaciones en 1 (20%).

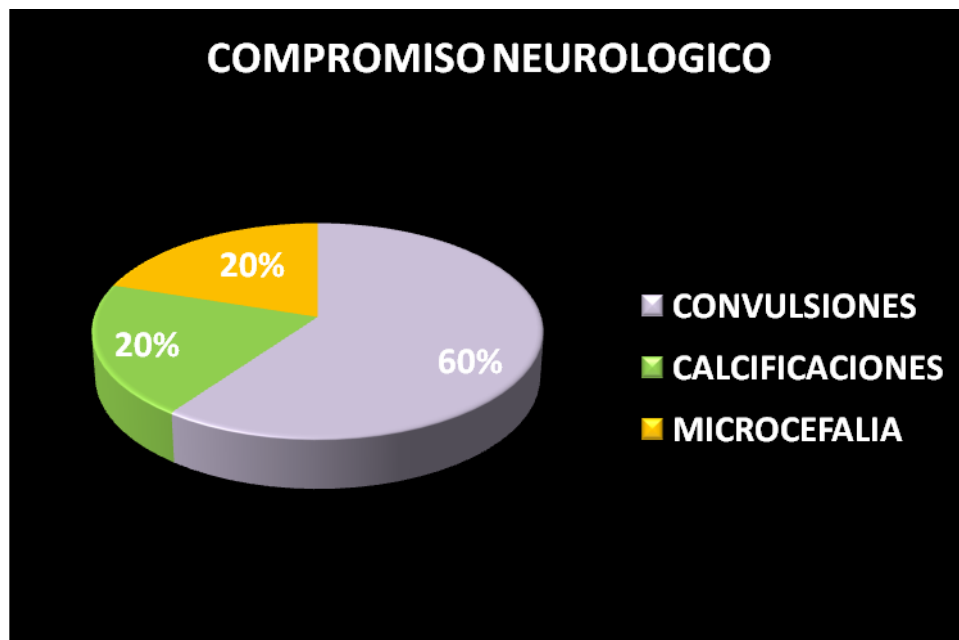


Figura 4. Distribución de compromiso neurológico en los pacientes con títulos positivos de IgM para CMV en Fundación Hospital de la Misericordia, Bogotá, enero 1 de 2008 a junio 30 de 2009.

El compromiso oftalmológico se encontró en solo 2 (2,33%) pacientes y correspondió a coriorretinitis, se solicitó valoración oftalmológica a 21.

En cuanto al compromiso hematológico, se encontró 35 (40,7%) pacientes, correspondiendo trombocitopenia a 31 de ellos (72%) y leucopenia a 12 (28%).

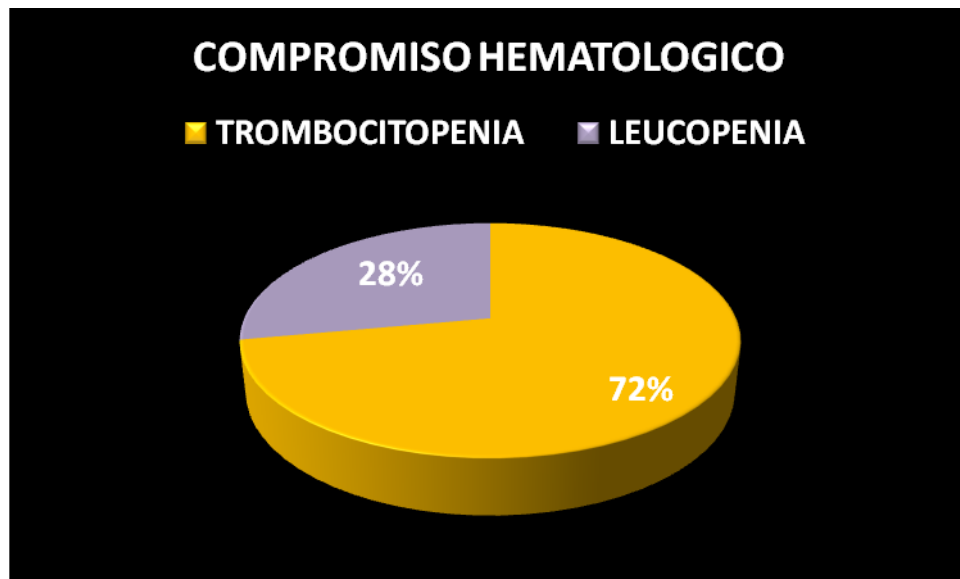


Figura 5. Distribución de compromiso hematológico en los pacientes con títulos positivos de IgM para CMV en Fundación Hospital de la Misericordia, Bogotá, enero 1 de 2008 a junio 30 de 2009.

Al revisar las características de los recuentos en promedio fueron de 277970 plaquetas y 16184 leucocitos, sin embargo se presentaron recuentos mínimos de 3000 plaquetas y 300 leucocitos.

Tabla 10. Características de los recuentos de plaquetas y de leucocitos de los pacientes con títulos positivos de Ig M para CMV, Fundación Hospital de la Misericordia, Bogotá, enero 1 de 2008 a junio 30 de 2009.

		RECuento PLAQUETAS	RECuento LEUCOCITOS
<b>N</b>	Válidos	109	109
	Perdidos	0	0
<b>Media</b>		277970,67	16184,43
<b>Mediana</b>		259000	9500
<b>Moda</b>		24000(a)	7800(a)
<b>Desv. típ.</b>		206983,581	34228,119
<b>Mínimo</b>		3000	300
<b>Máximo</b>		972000	275000
<b>Percentiles</b>	25	93000	6200
	50	259000	9500
	75	391500	14600
a Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores.			

En cuanto al compromiso renal se presentó en 8 pacientes correspondiente al 9,3%, predominando el síndrome nefrótico en 7 pacientes (87%) y proteinuria no nefrótica en 1 (13%) paciente.

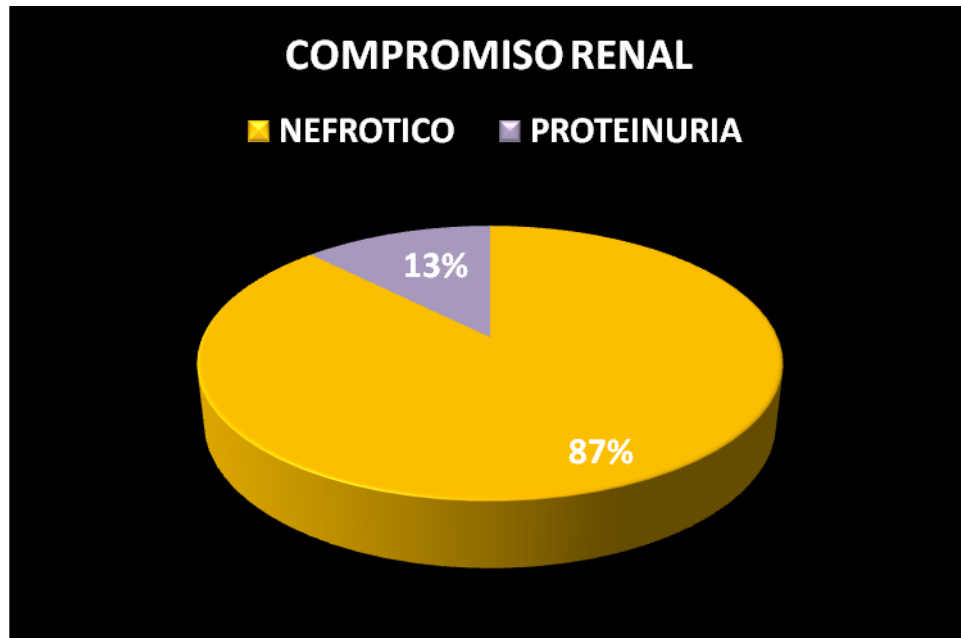


Figura 6. Distribución de compromiso renal en los pacientes con títulos positivos de IgM para CMV en Fundación Hospital de la Misericordia, Bogotá, enero 1 de 2008 a junio 30 de 2009.

Se encontró compromiso hepático en 22 (26 %) pacientes, presentando hepatitis 19 (54%) pacientes, ictericia 40%, solo 1 (3%) presentó atresia de vías biliares e hipoplasia 1 (3%).

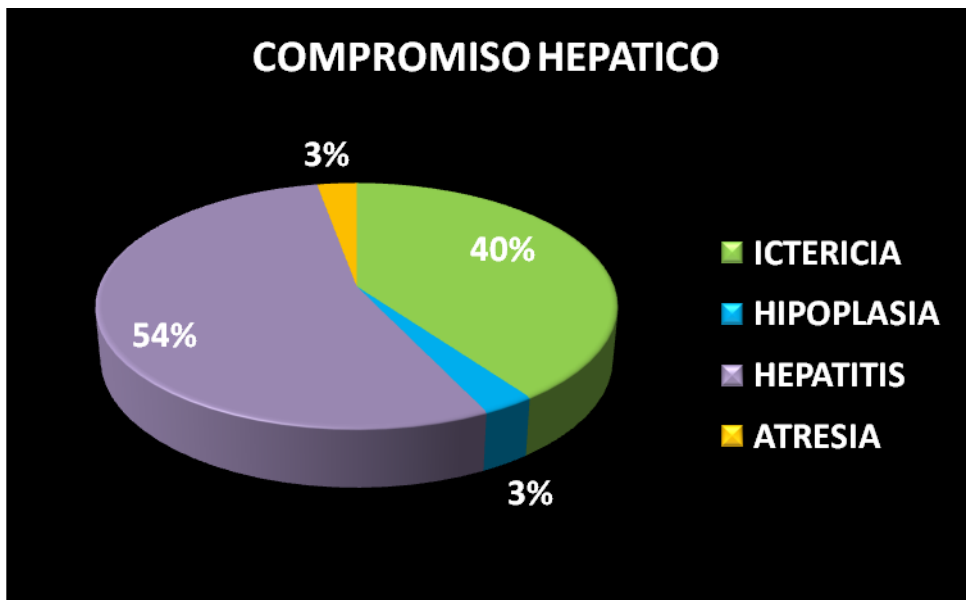


Figura 7. Distribución de compromiso hepático en los pacientes con títulos positivos de IgM para CMV en Fundación Hospital de la Misericordia, Bogotá, enero 1 de 2008 a junio 30 de 2009.

En resumen se encontró compromiso hematológico en 40,7%, compromiso hepático 25,58%, síndrome febril prolongado en 16,2%, compromiso renal en 9,3%, compromiso neurológico en 5,81% y compromiso oftalmológico en 2,33%.

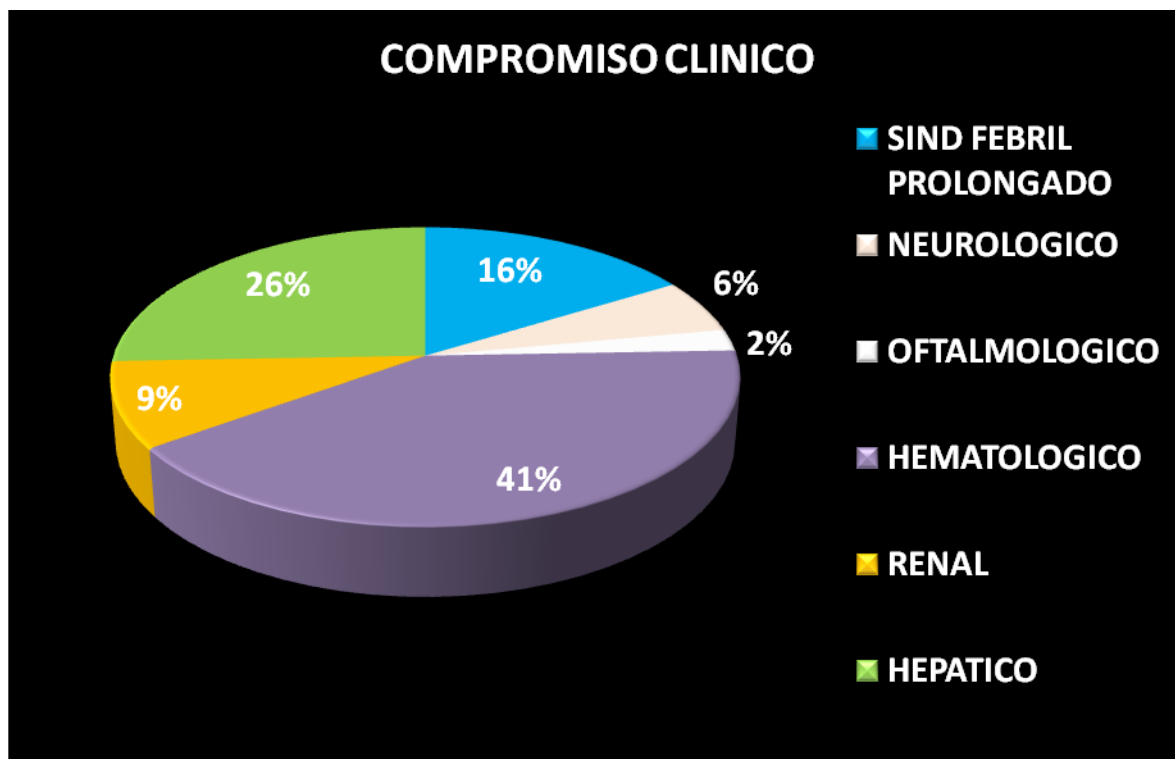


Figura 8. Distribución de compromiso clínico en los pacientes con títulos positivos de IgM para CMV en Fundación Hospital de la Misericordia, Bogotá, enero 1 de 2008 a junio 30 de 2009.

Nueve pacientes fallecieron y las causas fueron falla orgánica múltiple por glomerulonefritis membranoproliferativa, no recibió tratamiento con Ganciclovir; síndrome hemofagocítico (padres no autorizaron autopsia), no recibió tratamiento con Ganciclovir; hepatitis de etiología a establecer (padres no autorizaron autopsia) y recibió 21 días de manejo con Ganciclovir; sepsis abdominal por enterocolitis, falla cardíaca – síndrome dismórfico, meningoencefalitis de etiología desconocida (padres no autorizan autopsia), no recibió manejo con ganciclovir. Hepatitis CMV, recibió 21 días de manejo con Ganciclovir, cirrosis – hepatitis autoinmune (padres no autorizan autopsia, no se alcanzó a realizar biopsia hepática), no recibió manejo con Ganciclovir y por último sospecha de drenaje venoso anómalo, recibió 30 días de manejo con Ganciclovir por infección congénita.

### 3.2 ANÁLISIS BIVARIADO

Para este análisis, primero se estableció un análisis de normalidad a través de la prueba de Kolmogorov Smirnov. Una vez realizada esta prueba se concluye con un valor de p de 0,000 que la distribución no es normal y por lo tanto se realizaron pruebas no paramétricas.

Tabla 11. Prueba de Kolmogorov Smirnov para pacientes con títulos positivos de IgM para CMV, Fundación Hospital de la Misericordia, Bogotá, enero 1 de 2008 a junio 30 de 2009.

		EDAD
<b>N</b>		108
<b>Parámetros normales(a,b)</b>	<b>Media</b>	54,75
	<b>Desviación típica</b>	61,341
<b>Diferencias más extremas</b>	<b>Absoluta</b>	0,207
	<b>Positiva</b>	0,207
	<b>Negativa</b>	-0,19
<b>Z de Kolmogorov-Smirnov</b>		2,15
<b>Sig. asintót. (bilateral)</b>		0,000

Al realizar el análisis estadístico, se pretendió establecer si los títulos altos de Ig M para CMV positiva se correlacionaban primero con la necesidad o no de tratar a los pacientes y segundo con presencia de diferentes cuadros clínicos.

Se realizó la prueba de Mann Whitney para establecer si había alguna asociación entre títulos altos de Ig M para CMV positiva y necesidad de tratamiento, se encontró que pacientes que no recibieron tratamiento presentaron niveles más elevados de Ig M para CMV positiva, sin haber una asociación estadísticamente significativa. Con respecto a la asociación entre niveles de IgM para CMV y cuadros clínicos, solo se encontró asociación estadísticamente significativa entre niveles menores de IgM en pacientes con compromiso oftalmológico.

Tabla 12. Prueba de Mann Whitney para pacientes con títulos positivos de Ig M para CMV y necesidad de tratamiento, Fundación Hospital de la Misericordia, Bogotá, enero 1 de 2008 a junio 30 de 2009.

MANN WHITNEY		NIVELES DE IGM POSITIVA PARA CMV			
VARIABLE		MEDIA	SIG	IC 95%	
				INF	SUP
TRATAMIENTO	SI	1,28	0,40033357	-1,10305894	0,44406406
	NO	1,61			
SINDROME FEBRIL PROLONGADO	SI	1,71	0,67307101	-0,66146034	1,02042575
	NO	1,45			
CUADRO NEUROLOGICO	SI	1,13	0,18880928	-1,16374815	0,27815584
	NO	1,57			
CUADRO OPTALMOLOGICO	SI	0,61	0,00021897	-1,34788454	-0,58107807
	NO	1,57			
CUADRO HEMATOLOGICO	SI	1,37	0,35195717	-0,85374245	0,30773627
	NO	1,65			
CUADRO RENAL	SI	1,27	0,30734064	-0,93921859	0,31994878
	NO	1,58			
CUADRO HEPATICO	SI	2,06	0,15116028	-0,24923859	1,52884883
	NO	1,43			

En segundo lugar se intentó establecer si había alguna asociación entre los niveles positivos de IgM para CMV y la aparición de pp65 y PCR como pruebas confirmatorias, no se encontró para ninguna de las 2 pruebas que los títulos positivos de IgM para CMV sea factor predictor o tenga alguna correlación con las pruebas confirmatorias.

Tabla 13. Prueba de Mann Whitney para pacientes con títulos positivos de IgM para CMV y pruebas confirmatorias, Fundación Hospital de la Misericordia, Bogotá, enero 1 de 2008 a junio 30 de 2009.

MANN WHITNEY		NIVELES DE IGM POSITIVA PARA CMV			
VARIABLE		MEDIA	SIG	IC 95%	
				INF	SUP
PP65	SI	1,18	0,35	-5,1414	2,8123
	NO	2,34			
PCR	SI	0,86	0,08	-1,4093	0,08523
	NO	1,52			



En tercer lugar se intentó establecer si las patologías asociadas de los pacientes podrían predisponer a algún grado específico de cuadro clínico de infección por CMV. Se encontró solo que los pacientes de género masculino presentaron una menor probabilidad de presentar un cuadro especialmente trombocitopenia (OR 0,41 IC95% 0,18-0,96). Para el resto de variables, no se encontró que el género, la presencia de inmunodeficiencia asociada, el uso de medicamento o las diferentes neoplasias fueran factores de riesgo para presentar algunos de los cuadros clínicos específicos en los diferentes desenlaces.

Tabla 14. Test exacto de Fisher para análisis bivariado de variables de exposición y desenlaces con títulos positivos de Ig M para CMV y pruebas confirmatorias, Fundación Hospital de la Misericordia, Bogotá, enero 1 de 2008 a junio 30 de 2009.

TEST EXACTO FISHER	VARIABLE DESENLACE											
	SINDROME FEBRIL PROLONGADO		CUADRO NEUROLOGICO		CUADRO OFTALMOLOGICO		CUADRO HEMATOLOGICO		CUADRO RENAL		CUADRO HEPATICO	
	JI-2	SIG	JI-2	SIG	JI-2	SIG	JI-2	SIG	JI-2	SIG	JI-2	SIG
GENERO MASCULINO	0,1	0,48	0,07	0,58	1,72	0,29	4,33	0,03*	0,24	0,45	0,27	0,39
INMUNODEFICIENCIA	1,4	0,28	0,47	0,64	0,19	0,84	0,69	0,32	3,19	0,13	0,5	0,42
MEDICAMENTOS	1,45	0,28	0,47	0,64	0,19	0,84	0,69	0,32	3,19	0,13	0,5	0,42
NEOPLASIA HEMATOLINFOIDE	0,45	0,66	0,15	0,87	0,59	0,94	1,69	0,24	0,24	0,79	0,78	0,5
NEOPLASIA ORGANO SOLIDO	0,15	0,87	0,04	0,95	0,02	0,98	0,48	0,68	0,008	0,92	0,25	0,79

\* OR 0,41 IC95% 0,18-0,96

El último de los análisis bivariados, pretendió establecer si la pp65 o la PCR positiva se correlacionaban con los diferentes cuadros clínicos dentro de la variable de desenlace. Se encontró que la pp65 es un factor predictor de aparición de compromiso hepático (OR 2,4 IC95%: 1,1-4,6) y oftalmológico (OR 3,7 IC95% 1,4- 8,2 y la PCR es factor predictor de compromiso neurológico (OR 2,8 IC95% 1,2-9,4) y eventualmente renal.

Tabla 15. Test exacto de Fisher para análisis bivariado de pruebas confirmatorias y desenlaces clínicos de enfermedad en pacientes con títulos positivos de Ig M para CMV y pruebas confirmatorias, Fundación Hospital de la Misericordia, Bogotá, enero 1 de 2008 a junio 30 de 2009.

TEST EXACTO FISHER	VARIABLE DESENLACE											
	SINDROME FEBRIL PROLONGADO		CUADRO NEUROLOGICO		CUADRO OFTALMOLOGICO		CUADRO HEMATOLOGICO		CUADRO RENAL		CUADRO HEPATICO	
	JI-2	SIG	JI-2	SIG	JI-2	SIG	JI-2	SIG	JI-2	SIG	JI-2	SIG
PP65 POSITIVA	1,26	0,53	0,47	0,79	9,6	0,008	2,98	0,22	0,77	0,68	7,75	0,02
PCR POSITIVA	2,64	0,27	8,66	0,013	1,72	0,42	1,87	0,39	5,09	0,07	0,34	0,84

### **3.3 ANÁLISIS MULTIVARIADO**

Dado que muy pocas variables mostraron alguna asociación estadística con los diferentes desenlaces, era bastante factible que el análisis multivariado fuera negativo para las variables de desenlace, sin embargo, se colocó dentro de un modelo multivariado de regresión logística el género masculino, la pp65 y la PCR como variables de exposición y los diferentes cuadros clínicos como variables de desenlace; efectivamente ninguno de los modelos mostró una asociación estadísticamente significativa que explicara que estas tres variables por sí solas puedan ser factores de riesgo para hacer alguno de los cuadros clínicos como variables de desenlace.

## 4 DISCUSIÓN

Teniendo en cuenta la alta prevalencia de infección por CMV a nivel mundial y que se trata de un problema de salud pública en los grupos de riesgo a continuación se describen las características encontradas en el hospital de base Fundación Hospital de la Misericordia en el grupo estudiado durante enero 1 de 2008 y junio 30 de 2009.

En la revisión de 109 historias clínicas de niños entre 0 días y 18 años de edad, se encontró que el grupo de lactantes con una mediana de 23 meses fue en que se hizo con mayor frecuencia diagnóstico de infección por CMV, que no corresponde a lo encontrado con la literatura, ya que se describe que la prevalencia serológica de la infección aumenta proporcionalmente con la edad y puede deberse a que el grupo que presenta mayores dificultades diagnósticas en cuanto a elaboración de adecuada historia clínica y escasa verbalización de manifestaciones es este grupo etario, llevando a mayor utilización del apoyo de pruebas de laboratorio <sup>1, 2, 8, 16</sup>.

Se encontró un predominio no significativo del género femenino sobre el masculino (54,1% vs 45,9%) que es equiparable a lo descrito en la literatura que no muestra predilección por género o raza<sup>1</sup>.

Con respecto a condiciones asociadas se encontró 8,3% de pacientes inmunosuprimidos y en ninguno de ellos se documentó infección por VIH, todos sometidos a tratamiento con fármacos inmunosupresores, correspondiendo 2,8% a neoplasias hematolinfoides y 0,9% a neoplasia de órganos sólidos considerándose este grupo de riesgo para infección por CMV siendo un factor decisivo a la hora de tomar la decisión de manejo antiviral <sup>1, 8, 16</sup>.

En cuanto a los títulos de IgM, se encontró que 15,6% correspondió a valores en zona gris, se solicitaron pruebas confirmatorias al 56 % de los casos (pp65 al 26,6% y PCR a 29,4%) y de ellos sólo fueron positivos 4,5% para pp65 y 7,3% para PCR que está de acuerdo a lo encontrado en la literatura, teniendo en cuenta como se observó en este trabajo, que definitivamente ni las pruebas serológicas, ni los niveles de Ig M son ideales para diagnóstico o predictores de severidad de enfermedad por su bajo rendimiento y comportamiento en pacientes inmunosuprimidos <sup>11,13</sup>. Es posible que dadas la dificultades administrativas para la realización de dichas pruebas (pues son NO POS y eso

plantea dificultades en el momento de aprobación por parte de las EPS) no se realizó el estudio completo.

Al revisar los criterios de tratamiento, se observó que el 84% pacientes no fueron tratados y del 16% que recibió tratamiento, en el 65% la indicación fue el cuadro clínico sin prueba confirmatoria, solo 35% fue tratado con prueba confirmatoria positiva, es decir que algunos con prueba confirmatoria positiva no fueron tratados. Es posible que su condición clínica en el momento de conocer los resultados de las pruebas confirmatorias no obligaran a la iniciación o realización de tratamiento antiviral. Teniendo en cuenta que la mayor proporción de los niños fueron inmunocompetentes, está de acuerdo con las indicaciones encontradas en la literatura en las que se recomienda correlacionar la manifestaciones clínicas, grupos de riesgo y las pruebas diagnósticas para tomar la decisión de manejo antiviral; con la dificultad de que no se contó oportunamente con los reportes de pruebas serológicas y mucho menos con las pruebas confirmatorias <sup>13, 36, 38</sup>.

Para la selección de los cuadros clínicos de desenlace en niños con títulos positivos de IgM, se hizo una revisión de la literatura internacional acerca de las manifestaciones más frecuentes y se encontró compromiso hematológico en 40,7% siendo el hallazgo más frecuente trombocitopenia 72% con frecuencias superiores a las descritas en la literatura (19,1%) y leucopenia en 28% <sup>2, 16, 24, 25, 36</sup>. Estos hallazgos se atribuyen al tipo de población de este hospital, que cuenta con una unidad de oncohematología pediátrica, centro de referencia nacional, donde parte del estudio de trombocitopenia por protocolo es la búsqueda de infección viral especialmente CMV y VEB.

El compromiso hepático se presentó en 26% de los casos encontrando con mayor frecuencia hepatitis en 54%, seguido de ictericia 40%, atresia de vías biliares 3% e hipoplasia 3%, siendo similar a lo encontrado en la literatura que describe frecuencias de hepatitis de 26% en hepatitis neonatal e infantil con presunción de infección congénita como causa <sup>2,16, 27, 28, 36</sup>.

En tercer lugar se encontró al síndrome febril prolongado en 16,28% de los casos, sin conocerse en la literatura revisada frecuencia exacta en población infantil, hay reportes en adultos inmunocompetentes de síndrome febril prolongado como manifestación de mononucleosis por CMV, llamando la atención de la importancia de su búsqueda como parte del enfoque de síndrome febril prolongado <sup>2,16, 36</sup>.

En cuanto al compromiso renal, se encontró en 9,3%, siendo más frecuente el síndrome nefrótico en 87% y proteinuria no nefrótica 13%. Los casos reportados en la literatura

corresponden a síndrome nefrótico congénito sin documentación clara hasta el momento de la asociación entre CMV y SNC. Hay pocos casos descritos en la literatura con hallazgos en la biopsia renal de nefritis membranosa (lactante inmunocompetente) y de esclerosis mesangial difusa, sin encontrar una frecuencia definida en la literatura revisada <sup>2, 16, 34, 35</sup>.

Se presentó compromiso neurológico en 6% de los casos, siendo el hallazgo más frecuente convulsiones 60%, calcificaciones 20% y microcefalia 20%. El hallazgo de convulsiones corresponde a lo descrito en la literatura de 10 a 56% en infección congénita sintomática y 0,9% en infección congénita asintomática <sup>2, 16, 31, 32, 33</sup>.

Por último se observó compromiso oftalmológico en 2,33% de los casos correspondiendo a coriorretinitis sin documentarse en estos pacientes inmunosupresión que no corresponde a lo encontrado en la literatura que describe 5% a 30% de manifestaciones oftalmológicas en lactantes con enfermedad por CMV correspondiente a infección congénita y de 6% en niños con SIDA. Llama la atención que solo se solicitó valoración oftalmológica al 19% de los casos por lo que los hallazgos descritos se podrían atribuir a la dificultad en la disponibilidad de oftalmólogo en la institución y reporte oportuno de las pruebas de laboratorio <sup>2, 5, 16, 29, 30</sup>.

Fallecieron 9 pacientes (8,3%), recibieron tratamiento con Ganciclovir 3 y solo en un caso de confirmó enfermedad por CMV, con la dificultad de que no se logró autorización de autopsia por parte de los padres en la mayoría de los casos y uno falleció antes de lograr tomar biopsia hepática.

El análisis bivariado, no encontró asociación estadísticamente significativa entre títulos altos de IgM para CMV positiva y necesidad de tratamiento, encontrando que pacientes que no recibieron tratamiento presentaron niveles más elevados de IgM para CMV positiva. Solo se encontró asociación estadísticamente significativa entre niveles menores de IgM en pacientes con compromiso oftalmológico lo que permite generar la hipótesis de que pacientes con compromiso oftalmológico por CMV tienen menores títulos de IgM estando enfermos, debido a algún grado de compromiso de respuesta inmunológica en la liberación de inmunoglobulinas. Este hallazgo está de acuerdo a lo encontrado en la literatura, donde dado el bajo rendimiento de las pruebas serológicas y la baja correlación de niveles de IgM en pacientes inmunosuprimidos y neonatos con los hallazgos clínicos definitivamente no se deben usar para diagnóstico y menos como predictor de severidad de compromiso e indicación de tratamiento antiviral <sup>2, 16, 13, 40</sup>.

Tampoco el análisis estadístico bivariado, encontró ninguna asociación entre los niveles positivos de IgM para CMV y pp65 y PCR como pruebas confirmatorias, no se encontró para ninguna de las 2 pruebas que los títulos positivos de Ig M para CMV sea factor predictor o tenga alguna correlación con las pruebas confirmatorias, de acuerdo a lo descrito en la literatura nuevamente debido al bajo rendimiento de las pruebas serológicas y la dificultad de establecimiento de infección primaria activa, reinfección o reactivación con IgM, reafirmando la necesidad de toma de pruebas de replicación viral para establecimiento de actividad de la enfermedad <sup>8, 13</sup>.

No se encontró que condiciones asociadas como edad, género, inmunodeficiencia, medicamentos inmunosupresores o neoplasia fueran factores de riesgo para severidad de infección por CMV. Solo se encontró que los pacientes de género masculino presentaron menor probabilidad de presentar compromiso hematológico, especialmente trombocitopenia. A pesar de que patología asociada genera la impresión de manifestaciones más graves de enfermedad por CMV, no necesariamente es lo que mostró este trabajo. Se infectan más frecuentemente sí, pero los cuadros clínicos no son más severos que los de pacientes sin patología asociada por lo tanto no se recomendaría hacer tratamiento precoz si se realizan oportunamente pruebas confirmatorias. Además de la evaluación integral y continua del paciente desde el punto de vista clínico (multidisciplinario) y paraclínico de seguimiento a los posibles órganos blanco <sup>37, 38, 40</sup>.

Se encontró que la pp65 es un factor predictor de aparición de compromiso oftalmológico y hepático y la PCR es factor predictor de compromiso neurológico y renal; con lo que se concluye que en el contexto de aparición de títulos positivos de IgM para CMV en un paciente sin ningún cuadro clínico establecido previamente, al tratar de encontrar algún cuadro clínico específico, además de hacer un muy buen examen físico y obtener las pruebas solicitadas en las valoraciones hechas por los diferentes especialistas, podría ser ideal tener las dos pruebas de replicación para poder establecer algún grado de asociación con los diferentes cuadros .

El análisis multivariado, no mostró una asociación estadísticamente significativa que explicara que el género masculino, la PCR y pp65 por sí solas puedan ser factores de riesgo para hacer alguno de los cuadros clínicos como variables de desenlace.

No se ha encontrado hasta el momento en el país, estudios de caracterización de la infección por CMV y teniendo en cuenta su alta prevalencia en el mundo, con lentos avances en su diagnóstico y manejo. Es importante con este estudio retrospectivo y analítico de 109 historias clínicas de la población pediátrica de esta institución con títulos

positivos de IgM para CMV, describir los cuadros clínicos encontrados y su correlación con pruebas diagnósticas para que sea un punto de partida para futuros estudios prospectivos que permitan vencer las dificultades actuales de diagnóstico por lo tanto de manejo oportuno de una infección que es problema de salud pública a nivel mundial.

Como hallazgos adicionales para la realización de este estudio, se encontró dificultad en obtención de todos los datos pues las historias clínicas están incompletas, limitando la caracterización clínica, los resultados de los niveles de Ig M no se tenían oportunamente dificultando la continuación del estudio adecuado. Es de anotar además que desde hace algunos meses ya no se cuenta con pp65 en el país y que es necesario remitir las muestras a laboratorios extrainstitucionales para realización de PCR con todos los trámites administrativos que esto genera el actual sistema de salud, siendo factor adicional de retraso en diagnóstico y manejo y como consecuencia de esto haciendo necesario la toma de decisión de inicio de manejo antiviral sin poder realizar un diagnóstico adecuado basados en la evolución clínica de los niños en grupos de riesgo que como se evidenció en este estudio, no es lo ideal teniendo en cuenta la alta toxicidad de los medicamentos antivirales indicados. Los pacientes en su totalidad no fueron estudiados de manera completa según lo que se recomienda en la literatura, lo que hace resaltar la importancia de que en el manejo de esta patología se siga un protocolo de estudio, seguimiento y tratamiento en nuestro medio lo cual podría reflejarse en un manejo más racional de los pacientes que presentan infección vs enfermedad por CMV.

Se requiere entonces realizar como siempre un interrogatorio y examen físico minuciosos, adicionalmente las ayudas diagnósticas en búsqueda de alteración en órgano blanco, además de documentar la actividad replicativa del virus, todo esto a cargo de un grupo multidisciplinario; para establecer si se trata de infección o enfermedad por CMV y a su vez si es causa de los hallazgos encontrados y de esta manera orientar la realización de futuros estudios, poder tener acceso a otras pruebas diagnósticas (por ejemplo pruebas de avidéz IgG) que permitan hacer diagnóstico y manejo oportuno logrando la prevención de las graves secuelas <sup>36</sup>.

## 5 CONCLUSIONES

1. El grupo etario en el con mayor frecuencia se diagnosticó infección por CMV, fue el grupo de lactantes.
2. A pesar de que patología asociada genera la impresión de manifestaciones más graves de enfermedad por CMV, no necesariamente es lo que mostró este trabajo. Se infectan más frecuentemente sí, pero los cuadros clínicos no son más severos que los de pacientes sin patología asociada, por lo tanto no se recomendaría hacer tratamiento precoz si se realizan oportunamente pruebas confirmatorias.
3. La mayoría de los tratamientos en el hospital se realizan por los cuadros clínicos y no con las pruebas confirmatorias, ocasionado por deficiencias administrativas.
4. El cuadro clínico predominante en FHOMI es el compromiso hematológico, seguido por el compromiso hepático, síndrome febril prolongado, el compromiso renal, neurológico y oftalmológico (poco frecuente y puede ser por la dificultad de realización de las valoraciones oftalmológicas).
5. Como hallazgos adicionales para la realización de este estudio, se encontró que los pacientes en su totalidad no fueron estudiados de manera completa según lo que se recomienda en la literatura, lo que hace resaltar la importancia de que en el manejo de esta patología se siga un protocolo de estudio, seguimiento y tratamiento en nuestro medio, lo cual podría reflejarse en un manejo más racional de los pacientes que presentan infección vs enfermedad por CMV



## 6 REFERENCIAS

1. Crupacker C, Wadhwa S. Cytomegalovirus. En: Churchill Livingstone. Mandell, Bennett & Dolin: Principles and practice of Infectious Diseases, 6<sup>th</sup> ed. Elsevier, 2005; Chapter 134.
2. Stehel EK, Sánchez PJ. Cytomegalovirus Infection in the fetus and Neonate. NeoReviews 2005; 6 (1): e38 – e45.
3. Server JL. Pediatric cytomegalovirus infections. Clin. Applied Immunol. Rev. 2002 (3); 47 – 59.
4. Bryant P, Morley C, Garland S and Curtis N. Cytomegalovirus transmission from breast milk in premature babies: does it matter? Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. [revista electrónica] 2002; 87: 75 – 77. Disponible en <http://fn.bmj.com/cgi/content/full/87/2/F75>.
5. Bauman C, Levin A, Stanley E. Cytomegalovirus retinitis in immunosuppressed children. American Journal of Ophthalmology 1999; 127 (5): 550 – 558.
6. The T.H. , van den Berg A.P., Verschuuren E.A.M., van der Bij W., Harmsen M.C., van Son W.J. Lessons from Cytomegalovirus disease in pediatric kidney transplantation. Transplantation Proceedings 1999; 31: 238 – 240.
7. Contreras Jesús, Ramos Amador José. Síndrome mononucleósico. En: Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría. Capítulo 33: 231 – 236.
8. Marshall G. Epidemiology and clinical manifestations of herpesvirus infections in Infants and children. Seminars in Pediatrics Infectious Diseases 1997; 8 (3): 151 – 168.
9. Adler S and Marshall B. Cytomegalovirus infections. Pediatrics in Review. 2007; 28: 92 – 100.
10. Hume H.A., Preiksaitis J.B. Transfusion associated graft - versus - host disease, cytomegalovirus infection and alloimmunization in neonatal and pediatric patients. Transfusion Science 1999; 21: 73 – 95.
11. Yan S, Fedorko D. Recent advances in laboratory diagnosis of human cytomegalovirus infection. Clin. Applied Immunol Rev. 2002 (2): 155 – 167.

12. Landolfo S., Gariglio M., Gribaudo G., Lembo D. The human cytomegalovirus. *Pharmacology & Therapeutics*. 2003; 98: 269 – 297.
13. Gandhi M.K and Khanna R. Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments. *Lancet Infect Dis*. 2004; 4: 725 – 738.
14. Adler S.P., Nigro G. and Pereira L. Recent advances in the prevention and treatment of congenital Cytomegalovirus infections. *Seminars in Perinatology*. 2007; 31: 10 – 18.
15. Pass R. Cytomegalovirus. Long: *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*, 3rd ed. 2008. Capítulo 206.
16. Demmler G. Cytomegalovirus. *Ralph Feigin Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 4 ed Vol 2. 1998. Capítulo 164. 1731 – 1751.
17. Rafaidilis P et al. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. *Virology Journal* 2008, 5: 47 disponible en <http://www.virologyj.com/content/5/1/47>.
18. Revello M and Gerna G. Diagnosis and Management of Human Cytomegalovirus Infection in the Mother, Fetus, and Newborn Infant. *Clin Microb Rev*. Oct 2002: 680 – 715.
19. Monto Ho. Epidemiology of Cytomegalovirus Infections. *Rev Infect Dis*. 1990; (12) Sup 7 September- October S701 – 10.
20. Dowd J.B et al. Socioeconomic disparities in the seroprevalence of cytomegalovirus infection in the US population: NHANES III. *Epidemiol. Infect*. 2009, 137: 58 – 65.
21. Grundy J. Virologic and Pathogenetic aspects of Cytomegalovirus infection. *Rev Infect Dis*. 1990; 12(7): S711-S719.
22. Pescovitz M. Formulary considerations for drugs used to prevent cytomegalovirus disease. *Am J Health-Sys Pharm*. 2003; 60(8): s17- s21.
23. Schnitzler M. Costs and consequences of cytomegalovirus disease. *Am J Health – Syst Pharm*. 2003;60 (8): S5-8.
24. Sakata H. Thrombocytopenia caused by acquired cytomegalovirus infection in children. *Patient Report. Pediatrics International* 1999; 41: 113 – 114.
25. Sheng Yu Z et al. Cytomegalovirus – associated idiopathic thrombocytopenic purpura in chinese children. *Scand J Infect Dis* 2008; 40: 922 – 927.
26. Murray J et al. Infantile Cytomegalovirus – associated autoimmune Hemolytic anemia. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2001; 23 (5): 318 -320.

27. Shibata Y. Association of Cytomegalovirus with infantile hepatitis. *Microbiology Immunology*. 2005; 49 (8): 771 – 777.
28. Mahtab M. Acute cytomegalovirus hepatitis in immunocompetent host. *Kathmandu Univesity Medical Journal*. 2009; 7 (5): 79 – 81.
29. Brubaker J. et al. Congenital Cytomegalovirus Infection: Progressive Posnatal Chorioretinitis. *J. Ped Ophthal & Strabismus*. 2009; 46 (4): 249 – 251.
30. Baupal C et al. Cytomegalovirus Retinitis in Immunosupressed Children. *Am J Ophthalmology* 1999; 127: 550 – 558.
31. Anders H. Neurological manifestations of cytomegalovirus infections in the adquired immunodeficiency syndrome. *Inter Journal of STD & AIDS*. 1999; 10: 151 – 161.
32. Baskin H and Hedlund G. Neuroimaging of herpesvirus infections in children. *Pediatric Radiology*. 2007; 37: 949 – 963.
33. Suzuki Y. Epilepsy in patients with congenital cytomegalovirus infection. *Brain & Development*. 2008; 30: 420 – 424.
34. Besbas N et al. Cytomegalovirus related congenital nephrotic syndrome with diffuse mesangial sclerosis. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 740 – 742.
35. Goergaki H et al. Membranous nephritis associated with acquired cytomegalovirus infection in a 19 month old baby. *Pediatr Nephrol Brief Report*. 2009; 24: 203 – 206.
36. Ljungman P., Griffiths P. and Paya C. Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease en Transplant Recipients. *Clin Infect Dis*. 2002; 34: 1094 – 7.
37. Givens S. Ganciclovir: Antiviral Therapy for congenital Cytomegalovirus. *Neonatal Network*. 2009; 28 (1): 41-46.
38. Kimberlin D. Antiviral Therapy for Cytomegalovirus Infections in Pediatrics Patients. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases*. 2002; 13 (1): 22 – 30.
39. Adler S. Human CMV vaccine trials: What if CMV caused a rash? *J. Clin Virol*. 2008; 41: 231 – 236.
40. Baquero Artigao F, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre el diagnóstico y el tratamiento de la infección congénita por citomegalovirus. *AnPediatr (Barc)*. 2009. doi: 10.1016/j.anpedi. 2009.07.029

## ANEXO CARACTERIZACION DE NIÑOS TITULOS POSITIVOS DE IGM PARA CMV EN HOSPITAL DE LA MISERICORDIA BOGOTA

### A Información del paciente

1 Nombre	2 Fecha de Nacimiento AAAA-MM-DD	3 Género <input type="radio"/> Masc <input type="radio"/> Fem
4 Número Historia Clínica	5 Fecha de apertura HC AAAA-MM-DD	6 Ingreso por <input type="radio"/> HOMI <input type="radio"/> Remitido

### B Motivo de consulta y antecedentes

<b>7 Motivo de consulta</b>			
<input type="radio"/> Fiebre < 3 días	<input type="radio"/> Adenomegalias	<input type="radio"/> Hepatoesplenomegalia	<input type="radio"/> Paraclínicos alterados
<input type="radio"/> Fiebre 4 a 7 días	<input type="radio"/> Exantema	<input type="radio"/> Síndrome hemorrágico	<input type="radio"/> Microcefalia
<input type="radio"/> Fiebre > 8 días	<input type="radio"/> Ictericia	<input type="radio"/> Síntomas respiratorios	<input type="radio"/> Otro (?)
<b>8 Antecedentes de inmunosupresión</b>			
<input type="radio"/> Oncológico riñón	<input type="radio"/> Oncohematológico	<input type="radio"/> SIDA	<input type="radio"/> Otro (?)
<input type="radio"/> Oncológico pulmón	<input type="radio"/> Trasplante médula ósea	<input type="radio"/> Sin Antecedentes	
<input type="radio"/> Oncológico hígado	<input type="radio"/> Trasplante órgano sólido		
<b>9 Antecedentes farmacológicos vigentes al momento de consulta</b>			
<input type="radio"/> Tto Inmunosup esteroides	<input type="radio"/> Tto Inmunosup citotóxicos	<input type="radio"/> Sin Antecedentes	<input type="radio"/> Otro (?)
<b>10 Antecedentes transfusionales</b>			
<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No			
<b>11 Antecedentes perinatales</b>			
Complicaciones prenatales	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No <input type="radio"/> ND	Edad gestacional (sem) <sup>SS</sup>	Peso al nacer (gr) <sup>GGGG</sup>
<b>12 Hallazgos clínicos al examen físico de ingreso</b>			
<input type="radio"/> Adenomegalias	<input type="radio"/> Síndrome hemorrágico	<input type="radio"/> Ictericia	<input type="radio"/> Normal
<input type="radio"/> Fiebre	<input type="radio"/> Síndrome bronco obstructivo	<input type="radio"/> Signos clínicos de sepsis	<input type="radio"/> Otro (?)
<input type="radio"/> Hepatoesplenomegalia	<input type="radio"/> Ret DeSM o déficit neurol	<input type="radio"/> Microcefalia	

### C Diagnóstico

<b>13 Tiempo de sospecha clínica</b>			
<input type="radio"/> Al ingreso <input type="radio"/> En la primera semana <input type="radio"/> Después de la primera semana			
<b>14 Paraclínicos asociados</b>			
Hemoglobina <sup>RR.D</sup>	Leucocitos <sup>EEE EEE</sup>	PTT <sup>RR D</sup>	<input type="radio"/> Calcificaciones en SNC
Plaquetas <sup>EEE EEE</sup>	AST <sup>RRRR.D</sup>	<input type="radio"/> Radiografía tórax alterada	<input type="radio"/> Audiometría o PEA
Bilirrubina Total <sup>RR.D</sup>	ALT <sup>RRRR.D</sup>	<input type="radio"/> Alteración en huesos largos	<input type="radio"/> Otro (?)
Bilirrubina Directa <sup>RR.D</sup>	TP <sup>RR D</sup>	<input type="radio"/> Hemorragia intraventricular	
<b>15 Interconsultas relacionadas con el diagnóstico</b>			
<input type="radio"/> Infectología	<input type="radio"/> Neurología	<input type="radio"/> Oftalmología	<input type="radio"/> Otro (?)
<input type="radio"/> Oncohematología	<input type="radio"/> Gastroenterología	<input type="radio"/> Reumatología	
<input type="radio"/> Cirugía pediátrica	<input type="radio"/> Neumología	<input type="radio"/> Nefrología	
<b>16 Pruebas de laboratorio</b>			
Ig M inicial <sup>RRRR.DD</sup>	Ig G inicial <sup>RRRR.DD</sup>	pp65 > 10 <sup>R.D</sup>	<input type="radio"/> Cultivo tisular + para CMV
Ig M Rep ant 4 sem <sup>RRRR.DD</sup>	Ig G Rep ant 4 sem <sup>RRRR.DD</sup>	PCR > 10 <sup>R.D</sup>	<input type="radio"/> Incl CitMeg en Biopsia
Ig M Rep lueg 4 sem <sup>RRRR.DD</sup>	Ig G Rep lueg 4 sem <sup>RRRR.DD</sup>		<input type="radio"/> Otra (?)
<b>17 Diagnóstico para CMV</b>			
<input type="radio"/> Positivo <input type="radio"/> Negativo			

### D Tratamiento y desenlace

<b>18 Tratamiento</b>			
<input type="radio"/> Ganciclovir menos de 21 días <input type="radio"/> Ganciclovir mas de 21 días <input type="radio"/> Inmunoglobulina			
<b>19 Diagnósticos finales relacionados con infección por CMV</b>			
<input type="radio"/> Restr Crecim intrauterino	<input type="radio"/> Atresia de vías biliares	<input type="radio"/> Hepatitis	<input type="radio"/> Neumonitis
<input type="radio"/> Hipoacusia	<input type="radio"/> Calcificaciones en SNC	<input type="radio"/> Sepsis	<input type="radio"/> Otro (?)
<input type="radio"/> Ret Mental	<input type="radio"/> Coriorretinitis	<input type="radio"/> Ret DeSM	
<b>20 Desenlace de la hospitalización</b>			
<input type="radio"/> Vivo <input type="radio"/> Muerto			
<b>21 Seguimiento de HOMI</b>			
<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No			

FRD 01 Ver 1.3

## **FIRMAS**

---

Dr. JAVIER ALBERTO DIAZ NAJAR  
DOCENTE TUTOR

---

ELIANA CARMERIA PEÑA HOYOS  
RESIDENTE DE PEDIATRIA

## Tabla de contenido

<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>1 MARCO TEÓRICO</b>	<b>5</b>
1.1 DESCRIPCIÓN DEL VIRUS .....	5
1.2 PATOGÉNESIS .....	5
1.3 EPIDEMIOLOGIA .....	8
1.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS .....	10
1.5 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS .....	16
1.6 TRATAMIENTO .....	19
1.7 PREVENCIÓN .....	22
<b>2 METODOLOGÍA</b>	<b>24</b>
2.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN .....	24
2.2 POBLACION DE ESTUDIO .....	24
2.3 CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA .....	24
2.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	24
2.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	24
2.6 VARIABLES .....	25
2.7 RECOLECCION DE DATOS .....	25
2.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	26
2.9 CONTROL DEL DATO .....	27
2.10 ASPECTOS ADMINISTRATIVOS .....	27
2.11 ASPECTOS ÉTICOS .....	27
<b>3 RESULTADOS</b>	<b>28</b>
3.1 DESCRIPTIVOS: .....	28
3.2 ANÁLISIS BIVARIADO .....	39
3.3 ANÁLISIS MULTIVARIADO .....	42
<b>4 DISCUSIÓN</b>	<b>43</b>
<b>5 CONCLUSIONES</b>	<b>48</b>
<b>6 REFERENCIAS</b>	<b>49</b>