



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
**Hospital Infantil de México Federico Gómez**

Colestasis neonatal no obstructiva asociada a  
infección por citomegalovirus. Seguimiento a  
largo plazo de una serie de casos del Hospital  
Infantil de México Federico Gómez

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALIDAD EN :

**Pediatría Médica**

P R E S E N T A :

**Liz Wendy Baca Rodríguez**



Directora de tesis: Dra. Alejandra Consuelo Sánchez.  
Asesores: Dr. Pedro F. Valencia Mayoral.  
Dra Graciela Roque Lee

2007



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**VISTO BUENO**

---

**Dra. Alejandra Consuelo Sánchez**  
DIRECTORA DE TESIS

Médico adscrito al Servicio de Gastroenterología y Nutrición  
Hospital Infantil de México Federico Gómez

## **AGRADECIMIENTOS**

- A DIOS por haberme permitido iniciar una nueva meta en mi vida y poder concluir la satisfactoriamente: la de ser pediatra.
- A MI ESPOSO por su amor y apoyo incondicional en los momentos buenos, no tan buenos y difíciles en estos tres años.
- A CAMI por tener siempre la sonrisa perfecta y la travesura ideal para desaparecer el cansancio y darme ánimos para seguir adelante.
- A MIS PADRES Y HERMANAS por brindarme su ayuda y apoyo en todas mis decisiones en estos tres años.
- A LA DRA CONSUELO por sus conocimientos transmitidos, por su gran paciencia y dedicación en la elaboración de esta tesis.
- A MIS AMIGOS Y AMIGAS DE GENERACION por haberme escuchado y dado su apoyo en todo momento.

# INDICE

Contenido	Página
I. Marco teórico	
A) Citomegalovirus	
- Generalidades.....	1
- Epidemiología.....	1
- Transmisión .....	2
- Cuadro clínico .....	3
- Diagnóstico .....	4
B) Infección por CMV y colestasis neonatal	
- Definición de colestasis neonatal .....	7
- Etiología .....	7
C) Infección por CMV y colestasis neonatal no obstructiva .....	9
D) Complicaciones .....	9
E) Tratamiento .....	10
II. Justificación .....	12
III. Planteamiento del problema .....	12
IV. Hipótesis .....	12
V. Objetivo principal .....	12
VI. Criterios de selección .....	13
VII. Definición de variables .....	13
VIII. Análisis de resultados .....	14
IX. Discusión .....	29
X. Conclusiones .....	32
Anexos .....	33
Bibliografía .....	34

# I. MARCO TEÓRICO

## A) CITOMEGALOVIRUS

- **GENERALIDADES**

El citomegalovirus (CMV) es conocido como herpes virus 5, que pertenece a la familia herpesviridae, la cual incluye al virus herpes simple tipo 1 y 2, virus varicela zoster y al virus Epstein-Barr. De esta familia de virus es el más largo y morfológicamente indistinguible de los otros herpes virus.(1) Estos virus tienen la característica de permanecer dentro del cuerpo por periodos largos. La únicas células que permiten la replicación in vitro del CMV son los fibroblastos humanos. En estas células, la replicación viral resulta en la formación de cuerpos de inclusión intranuclear e intracitoplásmica. (1, 2, 3)

La infección inicial por CMV es siempre seguida de una infección inaparente y prolongada durante la cual, el virus reside en las células sin causar daño detectable o enfermedad clínica (2). Sin embargo el CMV también ha mostrado tener propiedades patogénicas en órganos de trasplante, pacientes inmunosuprimidos, cáncer y recién nacidos. Así mismo también va ganando posición dentro de los agentes infecciosos responsables del retardo mental, daño neurológico y audiológico. (1)

- **EPIDEMIOLOGÍA**

El CMV se puede encontrar en todas las localizaciones geográficas y grupos socioeconómicos. Esta enfermedad es más frecuente en niñas e involucra el 0.8-1/10 000 nacidos vivos. El porcentaje de adultos positivos para CMV llega hasta el 85% en Estados Unidos de Norteamérica. En la población pediátrica se ha reportado una frecuencia que varía de acuerdo a la zona geográfica que va de va desde 1%-2.4% en América del Norte, hasta 60% en Brasil. (2, 3, 4, 5, 6)

Hay pocos estudios publicados en México que exploran este punto. Un trabajo efectuado en la ciudad de Cuernavaca, México demostró que la seroprevalencia de anticuerpos contra CMV en un grupo de 1885 mujeres en edad reproductiva fue del 91.6%. Existe una relación estrecha entre la frecuencia de infección congénita por CMV y el índice de sero-positividad en las embarazadas. Un estudio llevado a cabo en un hospital de concentración de embarazos de alto riesgo de la Ciudad de México demostró una prevalencia de la presentación congénita de la infección del 5%, lo cual probablemente se explica por la alta seroprevalencia reportada de las mujeres en edad reproductiva en México (7).

De igual forma, en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, se realizó un estudio retrospectivo de un periodo de 10 años (1979-1989), con la intención de conocer la frecuencia de infección por CMV en todos los casos de mortalidad pediátrica a quienes se les realizó necropsia. Durante este periodo

se realizaron 1618 necropsias, identificando el virus en 40 casos (2.4%). Se consideró que fue el único agente causal directo de la muerte en 10 individuos (0.6%), tres de estos diez casos correspondieron a infección congénita. En 17 casos (1%) en los que se identificó al CMV, éste participó activamente, pero no se consideró como causa directa de la muerte; en el resto de los casos en los que si se identificó al CMV (0.8%), éste sólo tuvo un papel circunstancial. (7)

- **TRANSMISIÓN**

La transmisión del CMV ocurre de persona a persona. La infección requiere contacto íntimo con la persona que excreta el virus en su saliva, orina y otros fluidos corporales. El virus puede ser transmitido al niño durante el parto a través del contacto con secreciones genitales (10%-30%) o más tarde a través de la leche materna (25%-50%). También puede ser transmitido sexualmente, por trasplante de órganos y por transfusión sanguínea. (2,3). La primera asociación entre CMV y transfusión fue descrita en 1966 y a partir de ese momento fue evidente que mientras la mayoría de los pacientes expuestos a este virus desarrollaba infecciones asintomáticas o leves, una minoría, compuesta por pacientes inmunosuprimidos, sufría enfermedades severas (8) La seroprevalencia de anticuerpos contra CMV en la población general es elevada, del 50% al 100% en diferentes países, dependiendo de factores tales como nivel socioeconómico, edad, área geográfica, etc. (8). Este hecho ocasiona que la disponibilidad de unidades seronegativas sea muy limitada. La transmisión de CMV por vía transfusional está asociada sólo a componentes celulares y la eliminación de leucocitos en glóbulos rojos y concentrados plaquetarios reduce la posibilidad de transmisión de la infección (9). En la actualidad, se utilizan para los pacientes susceptibles unidades filtradas (8) La FDA define a una unidad como leucorreducida cuando contiene menos de  $5 \times 10^6$  leucocitos/ml, lo cual se logra satisfactoriamente empleando filtros de tercera generación (8). La frecuencia de transmisión por transfusión sanguínea en pacientes que recibieron sangre sin tamizar o no filtrada se ha reportado entre un 2% al 10%(3).

En un estudio realizado por la Dra. Krumar y cols, se demostró que el riesgo que tenía un recién nacido seronegativo de adquirir el virus después de una exsanguineotransfusión era del 50% lo cual probablemente se explique por el gran volumen de sangre (alrededor de 200ml/kg de sangre fresca) que se utiliza en estos procedimientos. Otros estudios practicados en recién nacidos también han demostrado que el riesgo casi se duplica (13% al 24%) en la medida en que el volumen transfundido es mayor a 50 ml (7).

La transmisión del virus es frecuentemente prevenible, por que la mayoría de las veces se transmite por fluidos corporales contaminados que se ponen en contacto con las manos y a partir de ahí pueden ingresar al sujeto a través de la vía nasal u oral. El simple lavado con agua y jabón es efectivo para remover el virus de las manos. (2)

La transmisión intrauterina del CMV puede deberse a infección materna primaria en quienes el riesgo de transmisión de la madre al feto es cerca del 50%, o bien cuando la infección se presenta en forma recurrente causando un gran daño al feto cuando ésta ocurre en una etapa temprana del embarazo. Sin embargo, el riesgo de transmisión fetal parece ser mayor en cuanto a frecuencia, durante el último trimestre del embarazo. (4)

#### • CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas también son variadas y se ha reportado que de los pacientes infectados entre el 5% y el 10% tienen enfermedad por inclusión citomegálica típica con hepatoesplenomegalia, ictericia y petequias, otro 10% tienen infección congénita subclínica y el restante 80%-85% son asintomáticos. (2)

La infección por CMV se manifiesta en los siguientes grupos de alto riesgo (2):

- a) El feto
- b) El personal que trabaja con niños
- c) Pacientes inmunosuprimidos

La infección fetal puede causar: interrupción del embarazo, prematuridad, bajo peso al nacer en niños de término, anomalías congénitas como hernia inguinal, fisura palatina, anomalías dentales, riñones poliquísticos, estenosis mitral valvular, defectos en el septum auricular o ventricular y atresia de vías biliares. (9).

Para los niños que son infectados por sus madres poco antes del nacimiento, existen dos formas de presentación principalmente:

1) Sintomáticos en el periodo neonatal con manifestaciones clínicas diversas, que van desde un síndrome colestásico con hepatoesplenomegalia asociada hasta una enfermedad fatal caracterizada por síntomas de sepsis, neumonía, anemia hemolítica, trombocitopenia, síndrome de "blueberry muffin", y coriorretinitis. En estos pacientes se han reportado complicaciones tardías después del primer año de vida como son pérdida de la audición, alteración en la visión y distintos grados de retardo mental.

2) Otro 5%-10% se comportan como asintomáticos en el periodo neonatal y posteriormente presentan diferentes grados de alteración en la coordinación motriz, retraso mental y trastornos auditivos, incluso se ha reportado como la causa más común de pérdida de la audición. La progresión del daño en la audición ocurre en los primeros 6 años de edad, aunque el declive más



importante en la audición ocurre en el primer año de vida; no está claro si la pérdida de la audición se debe a reactivación del virus, respuesta inmunológica del huésped o presentación clínica tardía del daño causado al momento de la infección. (2, 3, 6)

Estas manifestaciones clínicas parecen presentarse casi exclusivamente en hijos de mujeres que adquirieron la infección por primera vez durante el embarazo. Parecen tener menor riesgo de complicaciones relacionadas con CMV aquellas mujeres que han sido infectadas al menos 6 meses antes de la concepción ya que solo el 0.5%- 2% de estas pacientes tienen recién nacidos con infección por CMV y no tendrán anomalías o enfermedad significativa (2,3).

En niños mayores la infección por CMV puede presentarse mononucleosis caracterizado por faringitis exudativa, adenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia, fiebre prolongada y sin evidencia de pruebas positivas para infección por Epstein Barr. En otros casos se puede presentar con síntomas característicos de hepatitis aguda, como son ictericia, coluria, hipocolia o acolia, hepatomegalia, esplenomegalia variable, así como exantema petequeal, macular o papular. Laboratorialmente no es posible documentar la presencia de infección por virus hepatotrópicos, de hepatitis A, B, o C (2,3)

- **DIAGNÓSTICO**

Existen diversas pruebas diagnósticas para confirmar la infección por CMV, a continuación se mencionan las características de cada una de ellas:

- 1) **SEROLOGÍA**

La técnica, más usada para detectar anticuerpos específicos contra CMV es la prueba de inmunoabsorción enzimática (ELISA) (1) Esta técnica utilizada para la detección de anticuerpos IgM específicos para CMV está disponible, pero puede dar resultados falsos positivos por que puede presentar reacción cruzada con factor reumatoide, anticuerpos antinucleares, anticuerpos contra virus Epstein Barr. (1, 2, 8); para evitar los falsos positivos se ha desarrollado una captura de IgM ELISA con una mezcla de antígeno viral y anticuerpo monoclonal de ratón a proteínas unidas a DNA no estructurales de CMV humano (pp52 o ppUL44) como un sistema detector. De esta manera los anticuerpos IgM reactivos a pp52 serán reconocidos por los anticuerpos monoclonales específicos y así los anticuerpos antinucleares de la clase IgM no darán falsas reacciones. (1)

Desde el punto de vista serológico los anticuerpos contra CMV deberían tomarse usando dos muestras séricas. Una de las cuales se toma cuando se sospecha de la infección por CMV y otra se toma en las siguientes

dos semanas (2) La cinética de la respuesta de los anticuerpos IgM específicos para CMV durante la infección primaria puede variar de individuo a individuo dependiendo de la prueba o del juego comercial de reactivos utilizado para realizar el estudio. Sin embargo, en general, los niveles elevados a medios de anticuerpos de IgM (títulos picos) pueden ser detectados durante el primer a tercer mes después de la infección (fase aguda o reciente), después del cual comienzan a disminuir (fase de convalecencia o tardía) Por ELISA se demostró en un estudio de 9 pacientes inmunocompetentes, que se negativizaron los valores de IgM en los primeros 6 meses en 4 pacientes, en 3 se negativizó a los 12 meses, mientras que dos permanecieron positivos por más de un año después de la infección (1). La respuesta persistente de anticuerpos IgM se define como la detección de niveles estables de anticuerpos IgM específicos para CMV por más de 3 meses (1). Los anticuerpos IgM contra CMV por lo general indican infección primaria reciente y la presencia de IgG en ausencia de IgM señala infección del pasado.

## **2) MÉTODOS DE AMPLIFICACIÓN DE ACIDOS NUCLEICOS**

La amplificación de DNA viral por reacción en cadena de polimerasa (PCR), es un método muy sensible para la detección de CMV y se utiliza rutinariamente para establecer el diagnóstico. El PCR cuantitativo también es útil para monitorizar la respuesta a la terapia antiviral. La muestra de PCR seguida de hibridación mostró una sensibilidad y especificidad del 100% (1) Las ventajas del PCR sobre el cultivo incluye la cantidad pequeña de muestra requerida, el tiempo reducido para obtener los resultados (24 a 48hrs vs 2 a 28 días), la habilidad de usar especímenes congelados con virus no infecciosos, y el no necesitar de medidas de purificación extensa del DNA.(1)

Un estudio realizado en Brasil concluye que la frecuencia de CMV detectado por PCR en biopsia hepática fue alta (34.3%) encontrando que la serología tenía una menor precisión para detectar la infección activa en comparación con la técnica de PCR. Por otro lado, no se observó correlación entre la presencia de CMV y las alteraciones histopatológicas típicas descritas a nivel hepático como microabscesos e inclusiones citomegálicas (9).

La sensibilidad de DNAemia (por PCR), antigenemia, determinación de IgM es del 100%, 42.5% y 70.7% respectivamente, mientras que la especificidad es del 100% para todas la pruebas. (1)

## **3) CULTIVO**

El aislamiento del virus puede hacerse por métodos clásicos de cultivos de células como fibroblastos humanos (MRC-5, WI-38), su crecimiento se manifiesta por la aparición de un efecto citopático característico, que aparece entre 8-28 días después. (1)

La orina y la saliva son muestras que se utilizan para cultivo. Las muestras de orina pueden almacenarse a 4°C por 7 días, con frecuencia

de aislamiento de solo el 93%, el almacenamiento en refrigerador disminuye la infectividad dramáticamente. En 1980 los métodos rápidos para aislamiento del virus se desarrollaron basados en el uso de anticuerpos monoclonales de CMV asociado a la proteína p72 con una centrifugación de las muestras a baja velocidad, colocándolos en los fibroblastos humanos para su crecimiento e insertándolos en el fondo del vial que contiene un gel especial. El método de los viales con gel fue adaptado a placas de 96 pozos con lo que se demostró una sensibilidad de 94.5% y una especificidad del 100%. (1)

El cultivo del virus puede tomarse en cualquier momento en el paciente sintomático sin embargo no se realiza de manera rutinaria. (2)

#### **4) ANTIGENEMIA**

La detección de antígenos virales en leucocitos de la sangre periférica (antigenemia), acorta aún más el tiempo para obtener el diagnóstico y puede mejorar la sensibilidad del cultivo. Es una técnica que permite detectar antígenos tempranos virales en leucocitos, principalmente la pp65, es una técnica con una sensibilidad de 90% y especificidad del 96%. Su aplicación hasta ahora se ha limitado al diagnóstico de infección en pacientes sometidos a trasplante. La muestra requerida para el análisis, debe ser de 6 a 10 ml de sangre total heparinizada, y es necesario que el procedimiento de la muestra se lleve a cabo dentro de las 2 primeras horas post-recolección, el 80% de la tasa de detección puede disminuir si la muestra se procesa después de 6 horas de la recolección (10). La interpretación de la antigenemia se basa en el conteo del número de leucocitos positivos por 200 000 leucocitos estudiados:

- a) Negativo: 0 (cero) leucocitos positivos.
- b) Positivo débil: de 1 a 10 leucocitos positivos
- c) Positivo: de 10 a 49 leucocitos positivos
- d) Altamente positivo: 50 o más leucocitos positivos.

Los resultados positivos débiles pueden esperarse durante etapas tempranas de las reactivaciones o durante el tratamiento antiviral. Un aumento en la antigenemia implica infección activa; una disminución correlaciona muy bien con eficacia del tratamiento y por el contrario, antigenemias altamente positivas aún después del tratamiento indican resistencia a éste (10)

#### **5) OTRAS TÉCNICAS**

La detección de antígenos tempranos en monocapas de células, ha permitido la elaboración de métodos que detectan la presencia del virus mucho más rápido que el efecto citopático; se pueden detectar los antígenos tempranos virales usando anticuerpos monoclonales que a su vez son detectados por un segundo anticuerpo marcado con fluorescencia. Este método tiene una sensibilidad comparable al método de detección por efecto citopático. La mayoría de los laboratorios

actualmente lo utilizan como un método complementario al anterior. La técnica rutinaria realizada más frecuentemente en los laboratorios de México es por detección de anticuerpos por inmunoanálisis (MEIA) considerando como positivo un valor igual o mayor a 15 UA/ml. Los métodos inmunoenzimáticos, tanto los que emplean una fase sólida ordinaria como los que utilizan micropartículas (métodos MEIA), son muy sensibles, los reactivos están comercializados y los procedimientos automatizados; en general, son muy específicos y permiten cuantificar y determinar de forma individual los niveles de diferentes isotipos de anticuerpos(1).

## **B. INFECCIÓN POR CMV Y COLESTASIS NEONATAL**

### **• DEFINICIÓN DE COLESTASIS NEONATAL**

Se define como "colestasis" al cúmulo de sustancias que normalmente se excretan en la bilis como bilirrubina, ácidos biliares y colesterol debido a una obstrucción o disminución del flujo biliar a través del árbol biliar intra o extrahepático. A pesar de que se denomina colestasis neonatal, se incluyen en esta entidad a todos aquellos pacientes que presentan colestasis en los primeros tres meses de vida. Clínicamente se manifiesta con ictericia, coluria y acolia o hipocolia. A la exploración física puede encontrarse hepatomegalia y esplenomegalia y dependiendo de la entidad causante de colestasis pueden encontrarse otros datos relevantes como fascies característica, cataratas, embriotoxón, coriorretinitis y alteración en los ruidos cardíacos por la presencia de soplos. Bioquímicamente se define colestasis cuando la bilirrubina directa o conjugada se encuentra en concentraciones mayores a 2 mg/dl o bien, corresponde a más del 20% del total de las bilirrubinas. Desde el punto de vista histológico se observa la presencia de pigmentos biliares en hepatocitos y conductos biliares aunado a diferentes patrones dependiendo de la enfermedad que esté condicionando la colestasis como son: El patrón obstructivo característico de la atresia vías biliares, el patrón inflamatorio característico de la hepatitis neonatal y el patrón metabólico que se presenta principalmente en la tirosinemia y galactosemia. (12)

### **• ETIOLOGÍA**

La colestasis neonatal puede ser el resultado de alteraciones intrahepáticas o extrahepáticas.

Las alteraciones intrahepáticas que lesionan al parénquima hepático se relacionan con procesos infecciosos, condicionados por virus, bacterias y hasta parásitos; como son: CMV, herpes simple, rubéola, varicela, parvovirus, enterovirus, adenovirus, virus de la hepatitis B y C, *Treponema pallidum*, *Toxoplasma gondii*, *Mycobacterium tuberculosis*; trastornos en el metabolismo de los carbohidratos como son la galactosemia, fructosemia, glucogenosis hepática tipo IV, trastornos en el metabolismo de los aminoácidos como en la tirosinemia, trastornos del metabolismo de los lípidos como en la enfermedad de Gaucher, enfermedad de Niemann-Pick tipo C, enfermedad de Wolman ,

defectos en la síntesis de ácidos biliares como en la deficiencia de 2-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa isomerasa, también como consecuencia del efecto tóxico ya sea condicionado por fármacos o bien, por la administración prolongada de nutrición parenteral total. Así mismo dentro del grupo de las alteraciones intrahepáticas están aquellas que afectan la anatomía del hígado destacando la disminución de los conductos biliares intrahepáticos, denominada hipoplasia de vías biliares.

La colestasis condicionada por afectación en la permeabilidad de la vía biliar extrahepática es ocasionada principalmente por una entidad denominada atresia de las vías biliares, la cual se caracteriza por presentar ya sea el colédoco, los conductos biliares principales o incluso la vesícula atrésicos, sin embargo en este rubro se considera cualquier otra condición que comprometa la permeabilidad de esta vía como puede ser alguna tumoración o hasta un quiste o perforación del colédoco.

La atresia de vías biliares es el resultado de un proceso inflamatorio destructivo que afecta la vía biliar extrahepática lo que ocasiona fibrosis y obliteración del tracto biliar en algún punto entre porta hepatis y el duodeno. Existen algunas observaciones que sugieren que diversos agentes infecciosos pudieran participar en el desarrollo de este proceso inflamatorio. Se ha reportado que el reovirus tipo 3, rotavirus y CMV pudieran ser causantes de esta entidad. Es importante mencionar que en el momento actual difícilmente se puede establecer que estas infecciones son causa definitiva de la misma y por otro lado, existen algunas series de pacientes con atresia de vías biliares, en donde se han detectado anticuerpos para otros virus que no han sido considerados como posibles agentes etiológicos, como son Epstein Barr, rubéola, hepatitis A y C, por lo que es preferible siempre considerar que puede haber una infección asociada a la atresia de vías biliares y no asumir que dicha infección es la causa o aún más, quedarse con la idea de que el paciente cursa solo con una hepatitis neonatal infecciosa. (13)

La atresia de vías biliares es la causa de colestasis más importante, ya que es la indicación de trasplante hepático en cerca del 50% de niños que lo requieren. La ocurrencia simultánea de infección por CMV y atresia de vías biliares ha llevado a la especulación de que este virus contribuye a la evolución de la AVB. Sin embargo, la relación entre CMV y AVB consiste en la descripción de pequeñas series de pacientes o de caso aislados reportados. En 3 series han descrito esta asociación, una realizada en Taiwán en donde se detectó CMV en 2 pacientes (7.7%) de 26 pacientes con AVB, otra realizada en Brasil, donde se detectó infección activa de CMV en 8 pacientes (27.5%) de 29 pacientes con AVB, y una más en Suiza, en donde se encontró CMV en 8 pacientes de 20 con AVB (38%). (4, 5, 12, 14). Se ha sugerido que la respuesta inmune del huésped hacia la infección por el CMV podría ocasionar la obliteración del sistema biliar extrahepático en algunos pacientes con AVB e infección documentada con CMV (5)

## C. INFECCIÓN POR CMV y COLESTASIS NEONATAL NO OBSTRUCTIVA

La asociación entre infección por CMV y colestasis neonatal puede ser interpretada de varias maneras; CMV puede ser:

- a) La causa directa o,
- b) Un factor agravante del proceso colestásico

En un estudio Suizo donde se reporta una frecuencia del 32% de infección por CMV en pacientes con colestasis neonatal. En el 58% de estos casos se descartó atresia de vías biliares. . (14).

Un estudio retrospectivo realizado en Brasil, se encontró que el 29.4% de los pacientes con colestasis neonatal intrahepática presentaban anticuerpos IgM positivos para CMV así como también el 28.5% de los pacientes con colestasis neonatal extrahepática. (9).

El papel de la infección por CMV en la colestasis neonatal no obstructiva es difícil de definir debido a que este virus induce mecanismos inmunológicos que pueden afectar el hígado, aún si el virus no es demostrable en el parénquima hepático.

Por otro lado se ha encontrado que los individuos con deficiencia de alfa 1 antitripsina e infección por CMV tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad hepática, pues en términos generales solo el 10%-15% de los pacientes con esta enfermedad desarrollan enfermedad hepática. (15)

Hasta ahora, se desconoce cual es la historia natural de la infección por CMV en el hígado .Existen algunos reportes en donde se ha descrito que la infección hepática neonatal puede progresar hacia una hepatopatía crónica, pero se desconoce la frecuencia con la que ocurre ésta progresión, en general se asume que la hepatitis neonatal se autolimita y es de buen pronóstico (16)

## D. COMPLICACIONES

La mayoría de los sobrevivientes a la infección por CMV sufren de secuelas neurológicas. El 5% al 17% de los pacientes clínicamente asintomáticos pueden desarrollar más tarde secuelas incluyendo pérdida auditiva sensorineural, haciendo a la infección congénita por CMV una de las causas no genéticas más probables de pérdida auditiva en la niñez, usualmente en el primer año de vida.(17,26)

La pérdida auditiva ocurre en un 30%-60% de los casos de enfermedad por inclusión citomegálica que puede ser también atípica o subclínica.(18,26)

La frecuencia de pérdida auditiva debida a una infección subclínica, se estima en aproximadamente un 10% de los pacientes, pudiendo variar en su severidad de moderada a profunda siendo más frecuente unilateral. Los métodos diagnósticos utilizados en la valoración auditiva son: La audiometría tonal, logaudiometría e impedanciometría, en los niños menores de 2 años y medio son útiles los potenciales evocados auditivos de tallo cerebral (PEATC) , a través de los cuales se puede obtener su umbral auditivo, conociendo así el

grado y tipo de sordera, lo cual permite intervenir oportunamente en su manejo médico rehabilitatorio (17,26)

La audiometría permite determinar el umbral mínimo que corresponde a la mínima cantidad de audición que percibe el oído a una frecuencia determinada.

La prueba de los PEATC es un método electrofisiológico, en donde se obtiene el registro de la actividad eléctrica generada a lo largo de la vía auditiva en su curso desde la cóclea hasta la corteza, haciendo posible la determinación del umbral auditivo en niños pequeños que no colaboran para la realización de la audiometría tonal.

Hay revisiones que mencionan que la pérdida de la audición puede progresar lentamente en los primeros 5-10 años, aún cuando se haya reportado audición normal al nacimiento. La mayoría de los niños manifiestan la pérdida de la audición en los primeros 2 años y solo algunos pueden desarrollarla después de los 4 años (3), incluso se ha referido que el virus puede estar latente y activarse en cualquier momento, por lo que siempre habrá un riesgo de cursar con algún grado de sordera que pudiera desarrollarse de forma súbita.(17)

Los niños sintomáticos tienen más riesgo de presentar hipoacusia neurosensorial de inicio tardío refiriéndose una frecuencia del 15.4% en estos casos (26)

Así mismo se ha descrito que las anormalidades hematológicas y hepáticas así como calcificaciones intracraneales, están asociados con incremento en el riesgo de la pérdida auditiva (17).

Dada la naturaleza progresiva de las secuelas asociadas a infección congénita por CMV, el seguimiento a largo plazo de la audición es obligatorio.

## **E. TRATAMIENTO**

Dado que la complicación más común de la infección por CMV es la alteración en la audición, se ha evaluado el efecto del tratamiento sobre esta. Se ha descrito que los pacientes infectados con CMV que fueron tratados con ganciclovir, tienen menos riesgo de desarrollar hipoacusia a los 6 meses de iniciado el tratamiento en comparación con aquellos que no recibieron tratamiento (6,19). Un estudio aleatorizado demostró la prevención significativa de la pérdida auditiva con ganciclovir a 6mg/kg/día por 6 semanas en niños con compromiso del sistema nervioso central. (3)

Se ha sugerido que el tratamiento antiviral puede prevenir las secuelas de esta infección. En un estudio con 9 pacientes que al tercer o cuarto mes de vida presentaban retraso psicomotor, manifestado como pobre sostén cefálico y tono muscular anormal, fueron tratados con ganciclovir y se encontró que al primer y cuarto año de vida presentaban un desarrollo psicomotor adecuado (19).

Los recién nacidos con pérdida de la audición severa que alcanza umbrales de más 100 dB en la audiometría, no deben ser tratados con ganciclovir. Ellos muy probablemente necesiten adaptación de auxiliar auditivo externo y/o implantes cocleares de todos modos. (17)

La asociación entre la carga viral elevada y el riesgo de daño auditivo sugiere la hipótesis de que disminuyendo la carga viral con tratamiento antiviral disminuirá el riesgo de pérdida auditiva. (17)

En relación a la utilidad del ganciclovir sobre la infección por CMV asociada a colestasis intrahepática, existe un reporte en la literatura que muestra que el tratamiento con ganciclovir en pacientes con infección congénita por CMV, provocó una normalización más rápida de la ALT en comparación con aquellos que no lo recibieron (19). Sin embargo hasta la fecha, el efecto del tratamiento con ganciclovir en los pacientes con colestasis neonatal intrahepática ha sido muy controvertido, ya que como se ha mencionado previamente no está claramente definida la frecuencia con la que la inflamación hepática ocasionada por este virus, evoluciona hacia un daño hepático grave y persistente aunado a que hasta ahora, no existen evidencias contundentes de que el ganciclovir favorezca una resolución rápida y completa del daño hepático además de que efectivamente prevenga la evolución hacia un daño hepático crónico .

- **Efectos adversos**

La toxicidad humana potencial del ganciclovir es una preocupación verdadera y juega un papel en la consideración de utilizarlo o no. Se ha visto que un régimen de bajas dosis y corta duración evita el desarrollo de efectos colaterales, mientras que dosis más altas por un periodo de tiempo mayor provocan una gran variedad de efectos colaterales como astenia, dolor torácico, edema, cefalea, disnea, anormalidad en el sueño, ansiedad, confusión, crisis convulsivas neutropenia, elevación de enzimas hepáticas y de la creatinina. Puede haber lesión testicular, que afecta en forma variable los espermatozoides además de tener efectos carcinógenos (20).

Con las limitaciones que existen para entender el papel de la terapia antiviral en el tratamiento de la infección por CMV en pacientes con colestasis neonatal debe decidirse si el mejorar la función auditiva, neurológica y hepática vale más que el exponer al paciente a los efectos adversos del medicamento. Algunas corrientes deciden restringir el tratamiento solo a los pacientes inmunosuprimidos, con amenaza de la vida, enfermedad terminal de la visión o bien, pacientes con enfermedad recurrente o persistente.



## **II. JUSTIFICACIÓN**

El Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) es un centro de referencia nacional, en el cual ingresa gran número de pacientes con colestasis neonatal; en un estudio previo realizado de 1990 - 2000 en 202 niños con colestasis neonatal se encontró que el agente infeccioso más frecuentemente asociado fue el CMV tanto en los casos de colestasis obstructiva como no obstructiva. Por otro lado el tratamiento para la infección por CMV en pacientes con colestasis neonatal ha sido controvertido y en el momento actual se cuenta con muy poca información al respecto e incluso aún se desconoce, si este puede tener alguna influencia en la evolución de la enfermedad hepática.

## **III PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Si bien se ha descrito la asociación entre la infección por CMV y la colestasis neonatal, hasta ahora se desconoce la frecuencia con la que éstos pacientes desarrollan un daño hepático crónico y que sucede con la audición de estos niños a largo plazo. Por lo que es importante conocer el comportamiento de la función hepática a largo plazo de los niños con colestasis neonatal no obstructiva e infección por CMV evaluados en el HIMFG en la última década. Por otro lado las evidencias que existen en relación al uso de ganciclovir hasta ahora, solo parecen sustentar su uso en pacientes con infección grave por CMV con el objetivo final de evitar un daño audiológico permanente. Bajo estas consideraciones en el HIMFG, los pacientes con colestasis neonatal asociada a infección por CMV no han recibido en forma rutinaria tratamiento específico contra la infección, por lo que también es importante conocer el estado actual de la audición de estos pacientes

## **IV. HIPÓTESIS**

Los niños mayores de 18 meses de edad que presentaron colestasis neonatal no obstructiva e infección por CMV se encontrarán sin manifestaciones clínicas de hepatopatía crónica, así como con función hepática y audición normales

## **V. OBJETIVO PRINCIPAL**

Evaluar el estado del funcionamiento hepático y de la audición, así como identificar la presencia de manifestaciones clínicas de hepatopatía crónica en los niños mayores de 18 meses que presentaron colestasis neonatal no obstructiva e infección por CMV en el HIMFG en el periodo de 1ro enero de 1990 a 31 de diciembre 2005

## VI. CRITERIOS DE SELECCIÓN

### • CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes mayores de 18 meses de edad.
- Pacientes que durante el periodo de 1º de Enero de 1990 al 31 de diciembre del 2005, hayan cursado con colestasis neonatal no obstructiva asociada a infección por CMV documentada por al menos una de las siguientes pruebas diagnósticas:
  - a) IgM positivo por técnica de ELISA para CMV
  - b) Antigenemia positiva
  - c) Cultivo viral en orina
  - d) Presencia de inclusiones por CMV en biopsia hepática

### • CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Que haya cursado con colestasis neonatal obstructiva
- Que tenga algún trastorno genético.

## VII. DEFINICIÓN DE VARIABLES

### 1) Manifestaciones clínicas de hepatopatía crónica

- a. **Sin hepatopatía crónica:** Ausencia de ictericia, coluria y/o acolia, sin hepatoesplenomegalia, o datos de hipertensión portal como ascitis, red venosa colateral o varices esofágicas.
- b. **Con hepatopatía crónica:** Presencia de ictericia, coluria y/o acolia, hepatoesplenomegalia y datos de hipertensión portal como ascitis, red venosa colateral o varices esofágicas.

### 2) Función hepática

- a. **Normal:** Valores de bilirrubina directa, alanino transferasa, fosfatasa alcalina, tiempo de protrombina, albúmina dentro de la normalidad según laboratorio del HIMFG ( ver anexo 1)
- b. **Anormal:** Valores de bilirrubina directa, alanino transferasa, tiempo de protrombina, fosfatasa alcalina y albúmina fuera de los rangos normales según el laboratorio del HIMFG. (ver anexo1)

### 3) Función de la vía auditiva

- a. **Normal:** Con valores promedio a 20db como umbral mínimo de audición
- b. **Anormal:**
  - i. **Hipoacusia superficial:** 21-40 decibeles
  - ii. **Hipoacusia moderada:** 41-60 decibeles
  - iii. **Hipoacusia severa:** 61-80 decibeles
  - iv. **Hipoacusia profunda:** Más de 81 decibeles

#### 4) Alteraciones histopatológicas

Se evaluaron utilizando las siguientes tinciones especiales: PAS, PAS diastasa, orceína, Masson, Perls, reticulo de Wilder, hematoxilina y eosina y en su caso las laminillas incubadas con anticuerpos anti-citomegalovirus y procesados en la técnica habitual de inmunohistoquímica.

- a. **Microgranulomas:** Conjunto de tres o más macrófagos epitelioides mezclado con diversas células inflamatorias.
- b. **Lesiones vasculares:** Endoteliolitis, arteriritis o venulitis aguda o crónica.
- c. **Inclusiones virales:** "Ojo de buey"
- d. **Apoptosis:** Cuerpos acidófilos con fragmentación nuclear.
- e. **Degeneración hidrópica:** Expansión del citoplásmica de los hepatocitos, edema intracelular.
- f. **Dilatación de sinusoides:** Luz aparente de los sinusoides 2 o más veces su diámetro habitual.
- g. **Congestión de sinusoides:** Eritrocitos que llenen la luz de los sinusoides.
- h. **Colestasis:** Depósito de pigmento biliar en el citoplasma de los hepatocitos, en los canalículos, en los conductos.
- i. **Transformación gigantocelular:** Hepatocitos multinucleados, sincitiales, con aumento de tamaño cuatro o más veces su diámetro habitual.
- j. **Hematopoyesis extramedular:** Presencia de células en maduración de la serie granulocítica, normoblástica o megacariocítica en los espacios porta o en los sinusoides.
- k. **Proliferación de colangioloos:** Aparición de conductillos de neoformación en la periferia de los espacios porta conectados entre si y con los conductos Hering.
- l. **Necrosis:** Desaparición del tejido y sustitución del mismo por edema, hemorragia, material fibrinoide, detritus, inflamación o una combinación de todos.
- m. **Patrón histológico**
  - i. **Desfavorable:** Puentes necroinflamatorios, necrosis confluyente, entre los espacios porta y las venas centrales, afección por cualquiera de los parámetros anteriores de mas de un tercio del parénquima, ductopenia o fibrosis.
  - ii. **Favorable:** Ausencia de los cambios anteriormente señalados o afección de menos de un tercio del parénquima hepático.

#### VIII. ANÁLISIS DE RESULTADOS

En el HIMFG se realizó una búsqueda de expedientes del periodo 1 de enero 1990 al 31 de diciembre del 2005 en el archivo clínico que contaran con los diagnósticos:

- Síndrome colestásico,
- Hepatitis neonatal
- Infección por citomegalovirus

Se encontraron 744 expedientes que contaban con cualquiera de los diagnósticos anteriores de éstos solo 20 contaban los criterios de inclusión para éste estudio. De éstos 20 pacientes, se intentó contactar por vía telefónica o telegrama a todos, logrando que solo 7 acudieran a una nueva evaluación clínica y de éstos a 6 se les realizó una evaluación audiológica. De los 13 pacientes restantes se obtuvieron los datos clínicos, bioquímicos y en algunos casos también audiológicos del expediente clínico, considerando los datos de la última evaluación clínica que recibieron en el hospital.

### Descripción de la población

Como se observa en el cuadro 1, de los 20 pacientes analizados con colestasis neonatal no obstructiva e infección por CMV, la relación hombre: mujer fue 4:1.

SEXO	N
Femenino	4
Masculino	16

**Cuadro 1 Distribución de sexo de una serie de pacientes del HIMFG con colestasis neonatal no obstructiva e infección por CMV.**

	Inicio ictericia (días)	Primera evaluación (días)	Ultima evaluación (años - meses)
Valor mínimo	1	2	1 a 6m
Valor máximo	60	90	7 a
Percentil 25	1	30	2 a 3m
Mediana	1	56	4 a 1m
Percentil 75	22	68	5 a 1m

**Cuadro 2.-Edad de los niños de una serie de casos del HIMFG con colestasis neonatal no obstructiva e infección por CMV**

En la mayoría de los pacientes, la ictericia se presentó en las primeras 3 semanas de vida, teniendo su primera evaluación en el HIMFG dentro de los primeros dos meses de vida. El 50% de ellos tuvo un seguimiento de por lo menos 4 años.

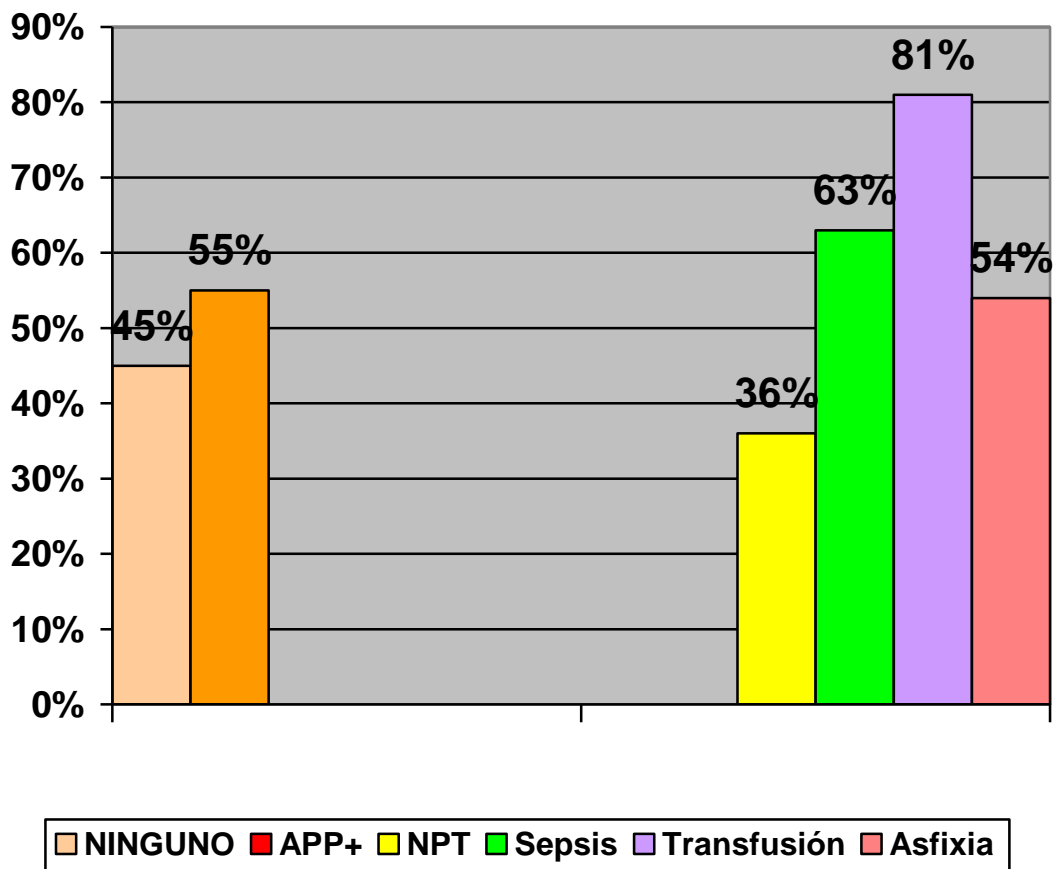
**Cuadro 3.- Tiempo de duración de la ictericia, colestasis y de la elevación de alaninoaminotransferasa (ALT) en una serie de casos del HIMFG con colestasis neonatal no obstructiva en infección por CMV.**

Paciente	Ictericia ( meses )	Colestasis ( meses )	Elevación ALT (meses)	Edad última evaluación (años y meses)
1	3	3	3	6 <sup>a</sup>
2	5	5	5	4a3m
3	3	5	18*	1 <sup>a</sup> 6m
4	3	5	26*	2 <sup>a</sup> 2m
5	3	3	3	6 <sup>a</sup> 5m
6	3	NR	NR	4 <sup>a</sup> 6m
7	2	2	48	5 <sup>a</sup> 6m
8	2	3	5	7 <sup>a</sup>
9	3	3	3	4 <sup>a</sup> 11m
10	12	NR	32*	2 <sup>a</sup> 8m
11	4	4	10	2 <sup>a</sup> 2m
12	1	2	1	5 <sup>a</sup> 7m
13	1	NR	NR	5 <sup>a</sup>
14	5	5	11	3 <sup>a</sup> 6m
15	4	4	7	2 <sup>a</sup> 4m
16	3	3	NR	4 <sup>a</sup> 10m
17	3	3	10	2 <sup>a</sup>
18	4	4	0	2 <sup>a</sup> 1m
19	4	11	3	3 <sup>a</sup> 11m
20	4	7	3	2 <sup>a</sup> 6m

\* Nunca se ha normalizado la ALT, este valor corresponde a la edad de la última evaluación realizada en donde persiste elevada. NR: No referido

En general la ictericia desapareció al mismo tiempo o un mes antes que la colestasis. Solo hubo dos casos en los que la ictericia remitió mucho antes que desapareciera la colestasis (3 y 7 meses).

De los 20 pacientes evaluados, 8 pacientes tuvieron persistencia de la elevación de la ALT por más de 6 meses y de estos el 50% se mantuvo elevada al menos durante 18 meses.. El máximo tiempo documentado de elevación de la ALT fue por 48 meses, sin embargo hay que considerar que los otros 3 pacientes continuaban hasta su última evaluación con aminotrasferasemia. Los 3 pacientes en los que se desconoce el tiempo de duró elevada la ALT, tuvieron su última evaluación en la edad preescolar y todos ellos contaban con cifras normales de ALT.



**FIGURA 1 Frecuencia de antecedentes personales patológicos en una serie de casos del HIMFG con colestasis neonatal no obstructiva e infección por CMV**

Como se observa en la figura 1 más de la mitad contaban con algún antecedente personal patológico de importancia para el padecimiento, ocupando el primer lugar dentro de éstos la transfusión sanguínea, seguida de la sepsis y la asfixia perinatal .

## EFFECTO DE LA TRANSFUSIÓN

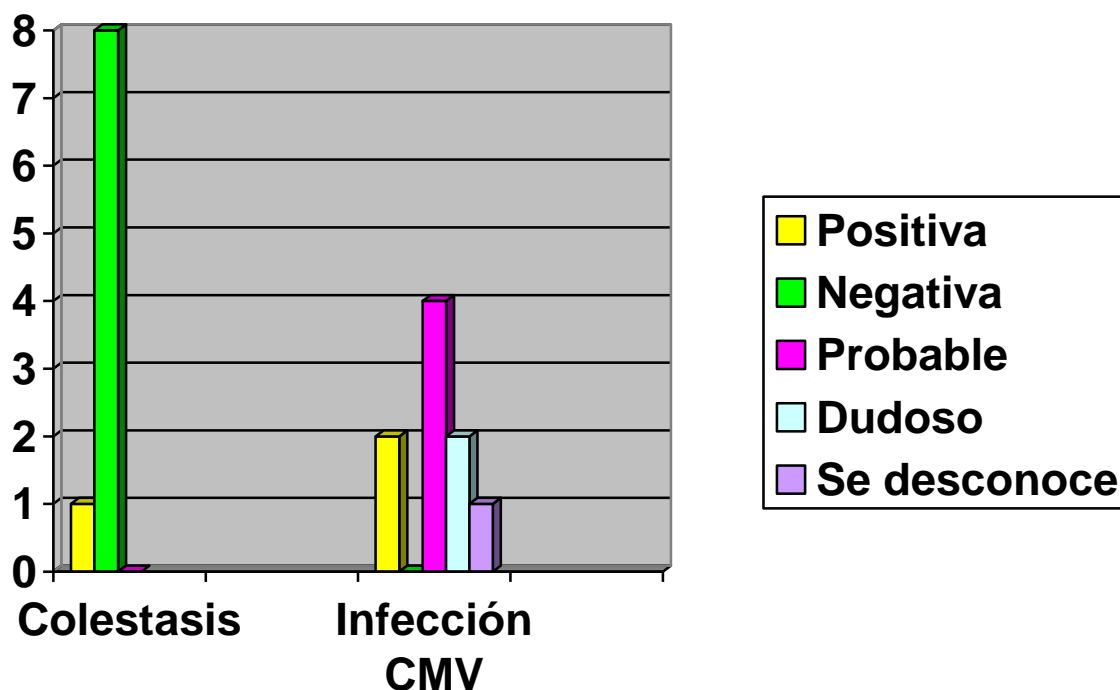


Figura 2.- Asociación entre transfusión sanguínea y colestasis neonatal intrahepática e infección por CMV en una serie de casos del HIMFG

Como se observa en la figura 2 solo uno de todos los pacientes que fueron transfundidos desarrolló la ictericia y la colestasis después de la transfusión, en el resto de los pacientes, no se encontró esta asociación. En relación a la infección por CMV, se puede aseverar que en dos pacientes la transfusión fue causa de la infección por CMV dado que ambos cuentan con anticuerpos IgM negativos antes de recibir la transfusión sanguínea y uno de ellos un mes después cuenta con antigenemia y cultivo positivos así como con la presencia de inclusiones citomegálicas en la biopsia hepática, mientras que en el otro paciente también pudo documentarse al mes de la transfusión la presencia de inclusiones citomegálicas en la biopsia hepática.

En cuatro pacientes es muy posible que la infección haya sido postransfusión ya que las muestras fueron tomadas 2-3 semanas después de haber sido transfundidos, sin embargo esto no se puede afirmar ya que no se cuenta con muestras pretransfusión.

En dos casos es cuestionable la infección por el CMV, ya que en ambos casos solo se cuenta con una prueba diagnóstica positiva que corresponde a la serología y esta se tomó a los 2 días posteriores de haber sido transfundidos, por lo que existe la posibilidad de que los anticuerpos hayan correspondido al donador. Estos dos pacientes la ictericia remitió en forma temprana a los 3 meses de vida y no desarrollaron elevación persistente de la ALT.

En un paciente no pudo obtenerse la fecha exacta en la que fue transfundido ni de la prueba para CMV, por lo que no puede establecerse si existe asociación entre la transfusión y la infección.

De los 9 pacientes transfundidos, solo 2 pacientes fueron transfundidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

### **EFEECTO DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL A NIVEL HEPÁTICO**

Tres pacientes fueron los que recibieron nutrición parenteral y dos de ellos presentaron la ictericia en la primera semana de vida, remitiendo tanto la ictericia como la colestasis en los primeros 5 meses de edad. Los tres pacientes presentaron normalización de las aminotransferasas de forma temprana, uno de ellos tuvo una nueva elevación de ALT en una sola ocasión a los 4<sup>a</sup> 4 meses de edad, teniendo controles posteriores normales, inclusive en su última evaluación a los 6 años 5 meses de edad.

### **EFEECTO DE LA SEPSIS**

Siete pacientes presentaron el antecedente de sepsis, todos remitieron la colestasis en los primeros cinco meses. Cuatro normalizaron su cifra de ALT en los primeros 5 meses otro se comporto como hepatitis evolución prolongada ya que presentó normalización de ALT hasta los 11 meses, en otro si bien se desconoce la fecha de normalización de la ALT, actualmente se encuentra con ALT normal y por último un paciente persiste hasta el momento de su última consulta ( 1<sup>o</sup>6m) con elevación de la ALT , sin embargo hay que mencionar que dicho paciente curso además con sífilis congénita recibiendo el tratamiento específico para ésta descartándose además la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

### **EFEECTO DE LA ASFIXIA**

De los cinco pacientes que presentaron asfixia, uno presento hipoacusia y aminotransferasemia persistente, otro presentó solo hipoacusia profunda y otro presentó aminotransferasemia persistente hasta los 18 meses de edad, momento de su última consulta .

### **DESARROLLO PSICOMOTOR**

De los siete pacientes que se logró contactar y que fue posible valorar al momento actual, solo un paciente se encontró con retraso en el desarrollo psicomotor clínicamente, teniendo el paciente una edad de dos años dos meses.



## DIAGNÓSTICO DE CITOMEGALOVIRUS

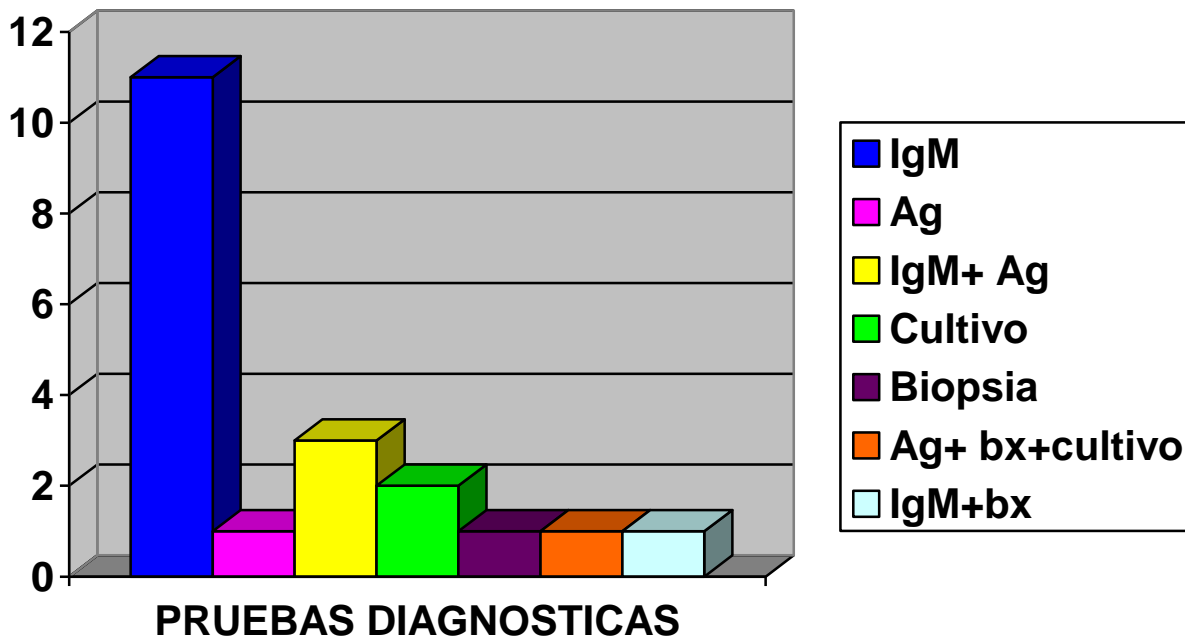


Figura 3. Diferentes pruebas utilizadas para el diagnóstico de infección por CMV en una serie de casos del HIMFG con colestasis neonatal intrahepática

Como se observa en la figura 3, la mayoría de los pacientes fueron diagnosticados a través de la determinación de anticuerpos IgM contra el CMV. Cinco pacientes contaron con más de una prueba positiva para ésta infección y dos se diagnosticaron a través del cultivo de orina.

## HISTOPATOLOGÍA DE BIOPSIA HEPÁTICA

De las 17 biopsias hepáticas, en todas se contó con el juego completo de tinciones y solo en tres se contó con estudios de inmunohistoquímica. De estas 12/17 corresponden a punción y 5/17 son cuñas.

**Cuadro 4.- Hallazgos histopatológicos en la biopsia hepática de una serie de casos del HIMFG con colestasis neonatal no obstructiva e infección por CMV**

CAMBIOS HISTOPATOLÓGICOS	N 17
Hematopoyesis extramedular	16
Infiltrado mononuclear exclusivo	15
Ductopenia	15
Colestasis	13
Transformación gigantocelular	13
Apoptosis	13
Degeneración hidrópica	13
Inflamación portal	12
Microgranulomas	9
Proliferación de colangiolo	9
Necrosis	9
Congestión de sinusoides	7
Lesiones vasculares	6
Inflamación interfase	5
Inclusiones virales	3
Dilatación de sinusoides	3

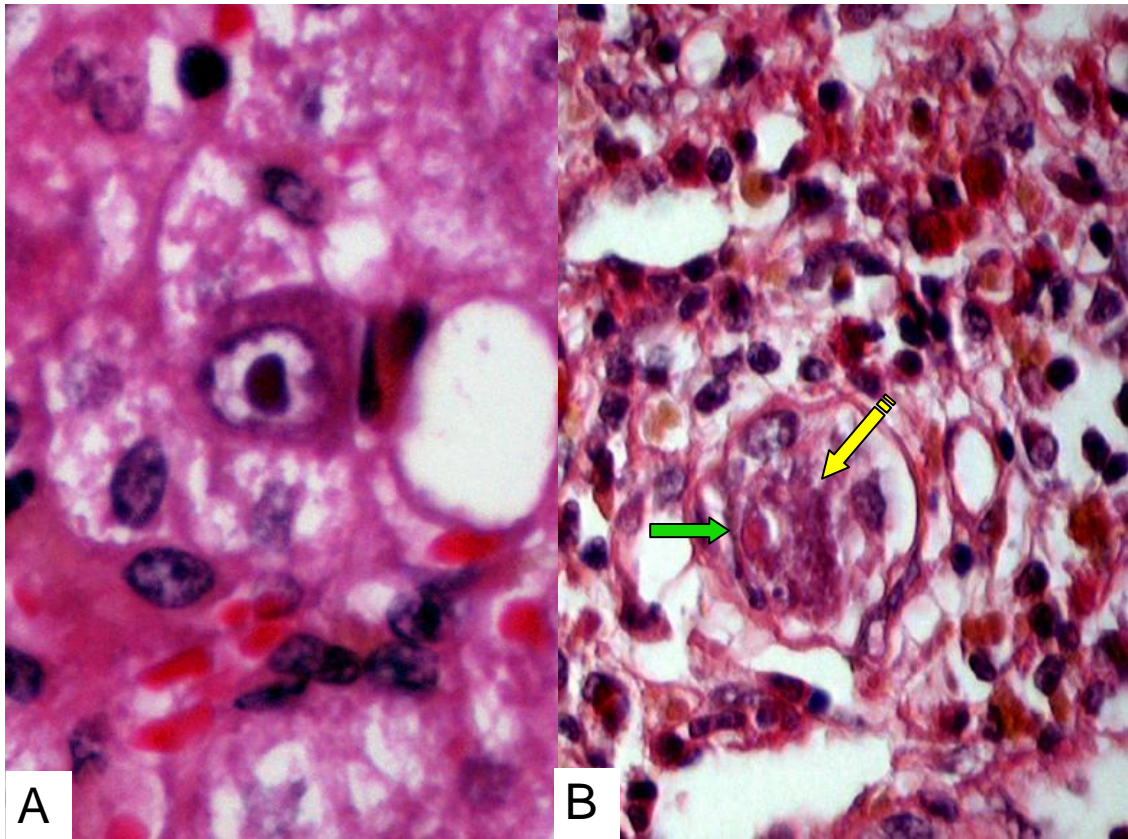
Los hallazgos histopatológicos que predominaron son compatibles con el patrón histológico de hepatitis neonatal, destacando la hematopoyesis extramedular, la transformación gigantocelular, la inflamación portal con predominio de mononucleares, la apoptosis y degeneración hidrópica. Así mismo se observó ductopenia en el 88% de los casos. La inclusión viral se observó solo en 3 casos.

En las figuras 4-9 se ilustran los cambios histopatológicos más relevantes.

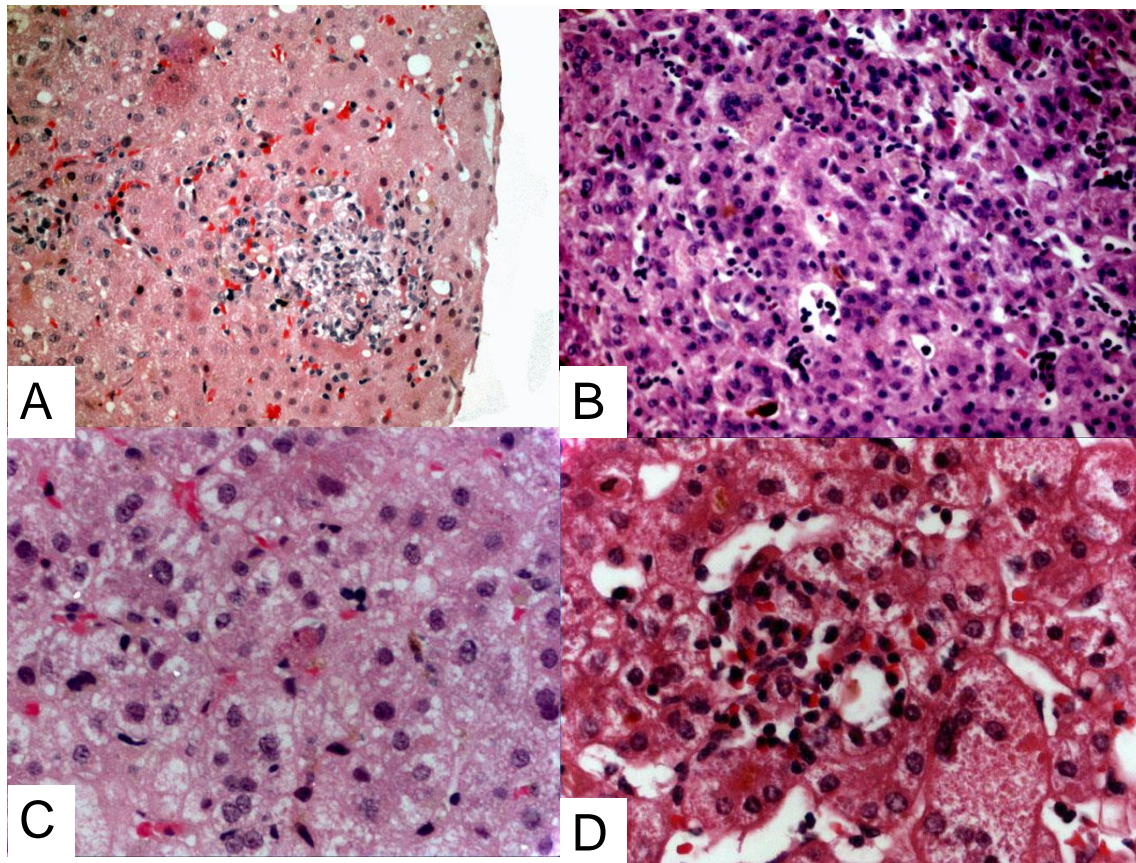
Las lesiones vasculares que principalmente se encontraron fueron endoteliolitis, arteritis aguda fibrinoide, y lesión venooclusiva.

En cuanto a las tinciones especiales (PAS, Masson, reticulo y orceína) en la mayoría se reportaron como normales. En la tinción Perls 8/17 mostró siderosis.

Se realizó un análisis de las características de cada laminilla por el mismo patólogo reportando al final si se trataba de una patrón histológico favorable o desfavorable en cuanto a pronóstico; teniendo como resultado final 4 biopsias hepáticas con histología desfavorable, de los cuales tres de ellos presentan aminotransferasemia persistente.

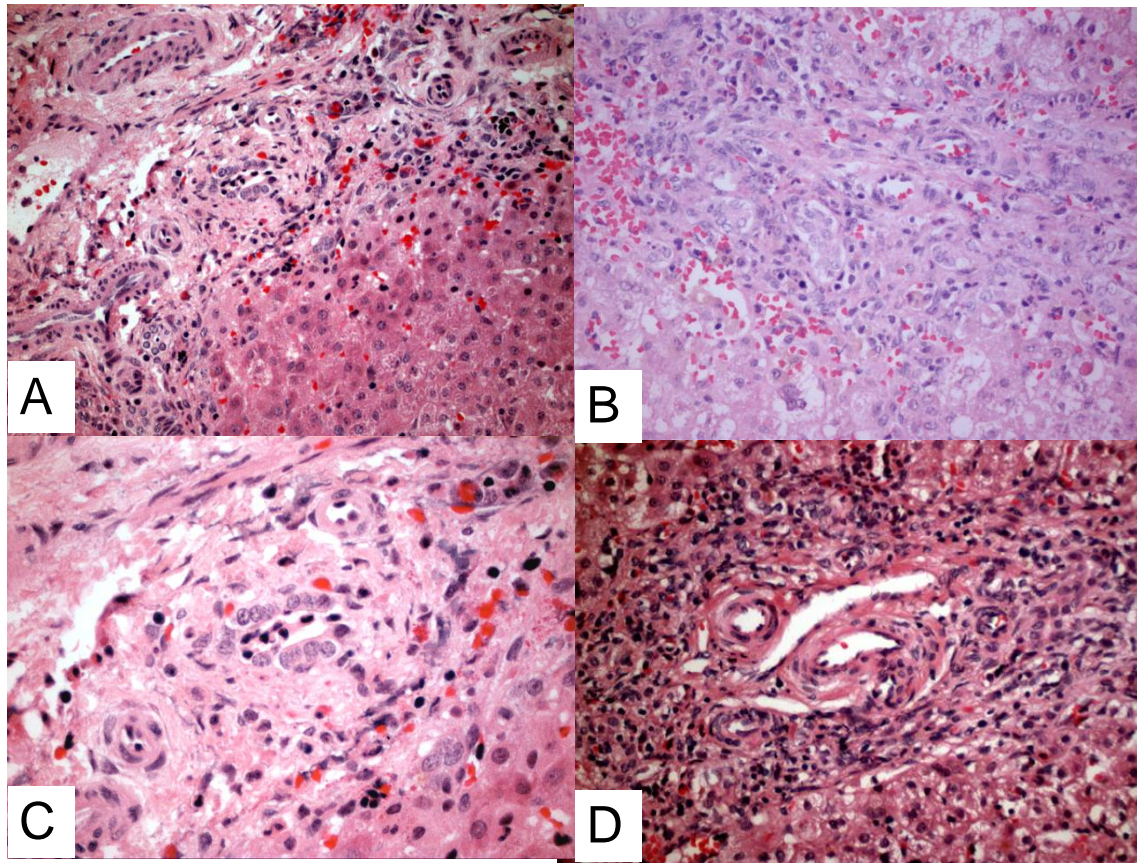


**FIGURA 4: A. Inclusión característica "ojo de buey" de la inclusión por CMV en un hepatocito. B. Inclusión por citomegalovirus en células epiteliales en un conducto biliar. La flecha verde señala la inclusión nuclear mientras que la flecha amarilla muestra las inclusiones citoplásmicas.**

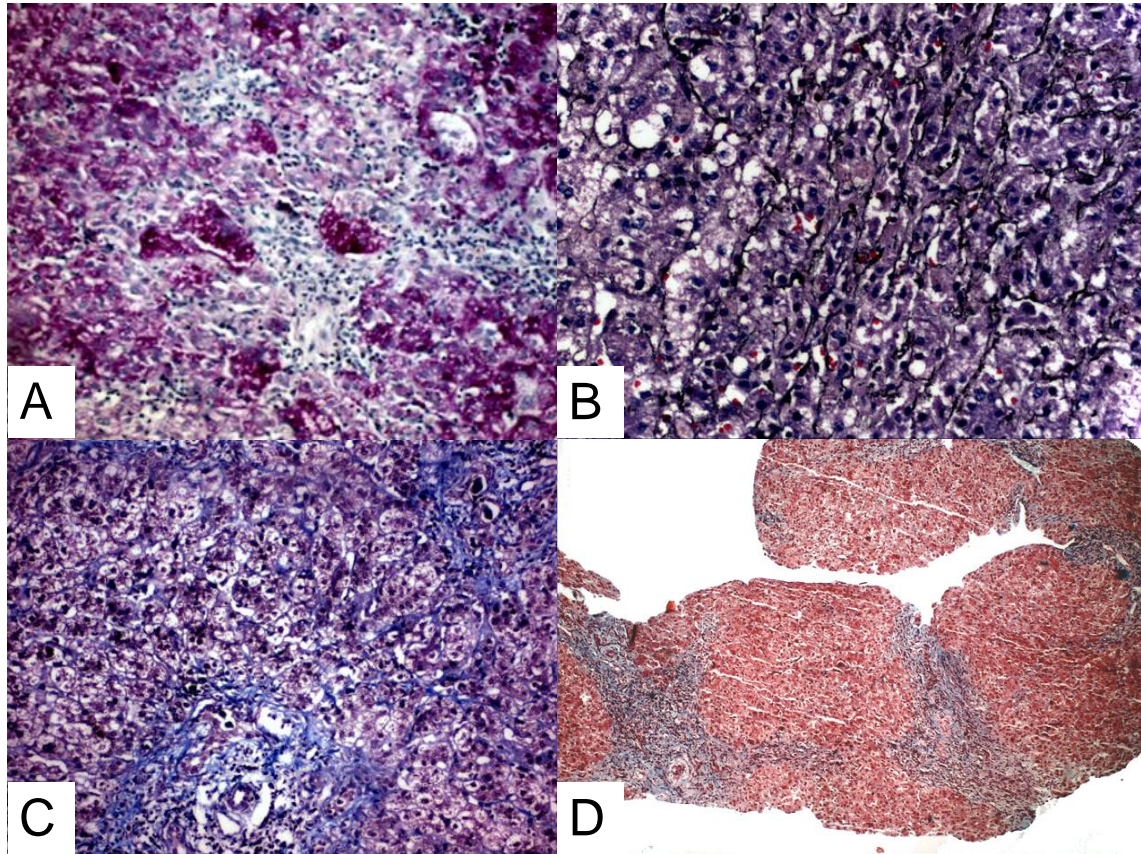


**FIGURA 5. Lesiones parenquimatosas. A. Microgranulomas, B. Inflamación sinusoidal, C. Apoptosis, D. Lipogranuloma**



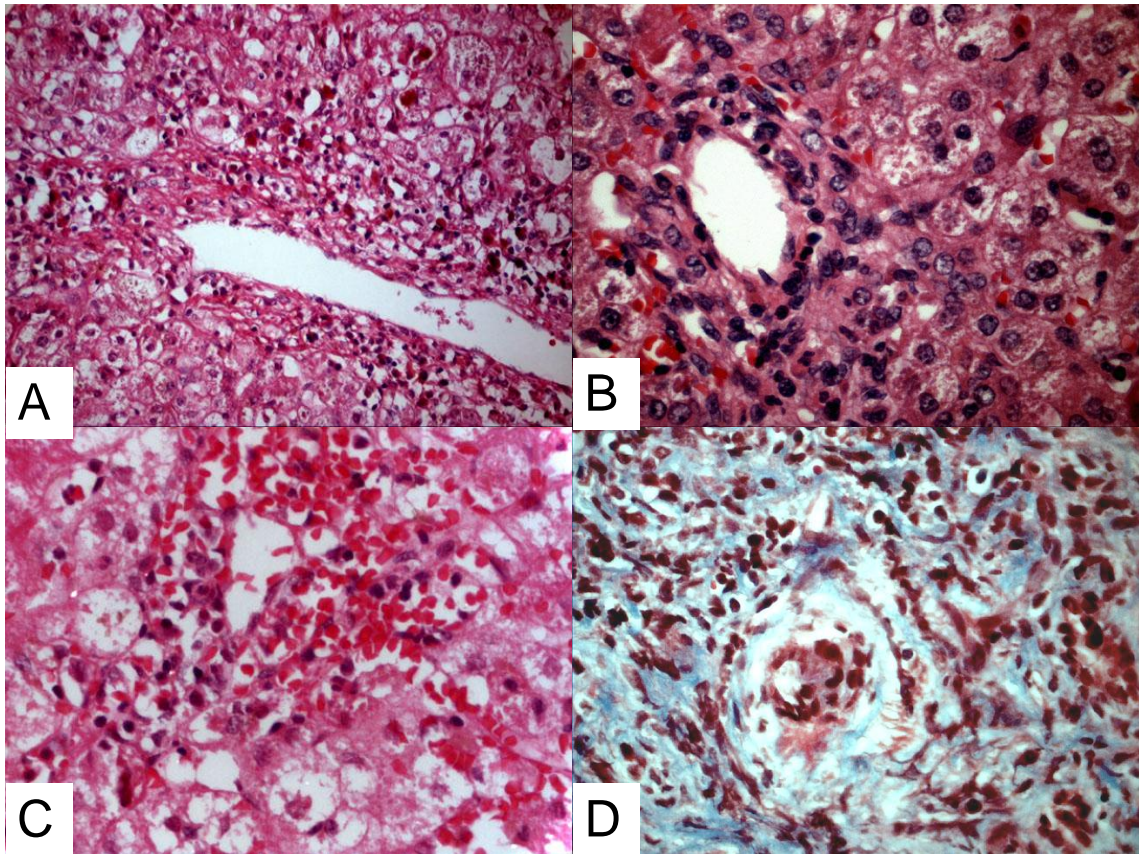


**FIGURA 6. Lesiones a los conductos. A Pericolangitis B Proliferación de colangioloos, C. Colangitis D. Ausencia de conducto biliar intralobulillar**

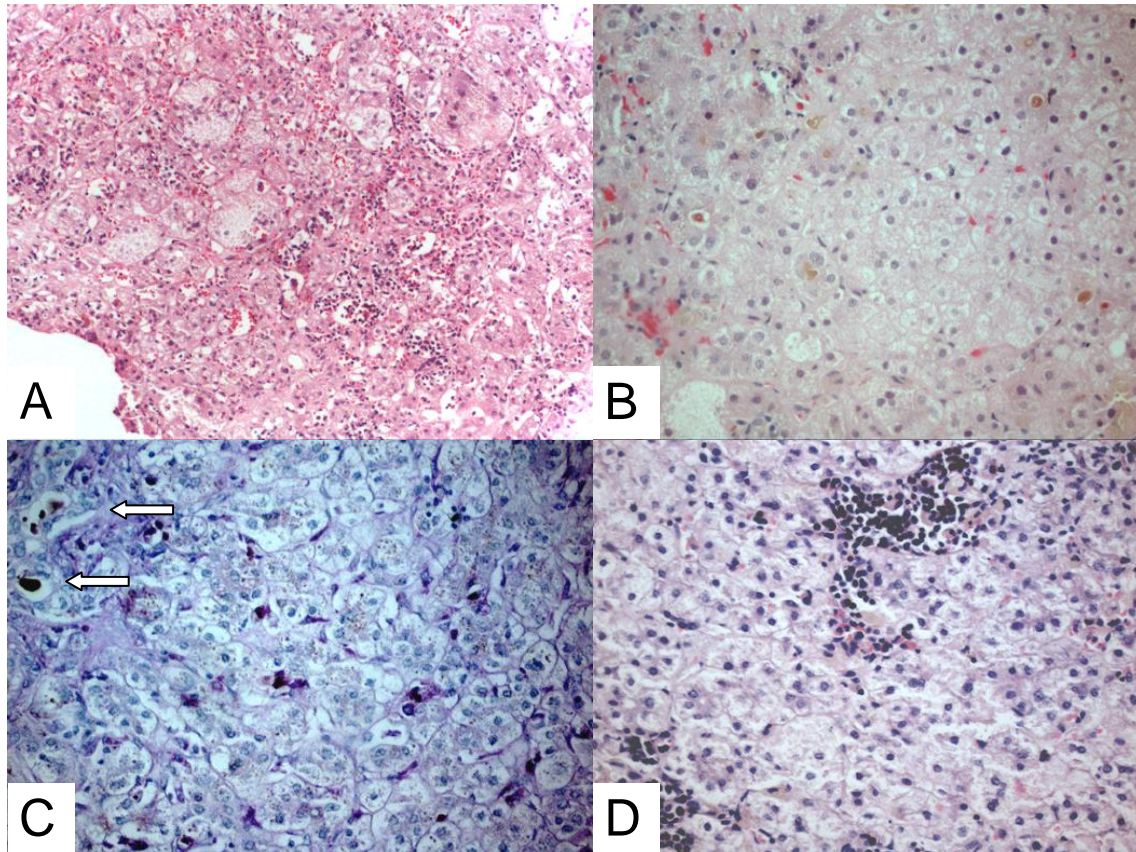


**FIGURA 7 .Extensión del daño. A. Puentes necroinflamatorios que disecan el parénquima hepático, B. Colapso del reticulo. C. Puentes de fibrosis que unen espacios porta y venas centrales. D.Fibrosis extensa y nódulos de regeneración**





**FIGURA 8 Daño vascular. A. Venulitis B. Endoteliolitis C. Lesión veno-occlusiva D. Endarteritis**



**FIGURA 9. Cambios en el parénquima hepático A. Transformación gigantocelular B. Colestasis intracanalicular C. Colestasis en los colangiolos( flechas) D. Hematopoyesis extramedular intraparenquimatos.**

#### **TRATAMIENTO CON GANCICLOVIR**

Solo 4/20 pacientes recibieron como parte del manejo para la infección por CMV ganciclovir por un tiempo promedio de 2-3 semanas. De estos pacientes a 2 se les realizó valoración audiológica, reportándose uno con audición normal bilateral y otro con hipoacusia superficial bilateral. Los 2 restantes sin bien no tienen evaluación audiológica, en su última cita a la consulta externa tenían 3 años 6 meses y 4 años 10 meses refiriéndose clínicamente asintomáticos sin referir problemas de audición.

En cuanto al estado de su función hepática uno tuvo normalización de la ALT hasta los 11 meses, otro persiste actualmente con elevación de aminotransferasas a la edad actual de 2 años 8 meses y dos más se encuentran actualmente con cifras normales de ALT.



## **AUDIOMETRÍA**

En total se obtuvieron los datos de 11 pacientes con evaluación audiológica completa, de estos seis correspondieron a paciente que se lograron contactar para hacerles el estudio en el momento actual. Todos éstos eran preescolares excepto uno que ya tenía 6 años de edad. Cinco de ellos tuvieron un estudio audiológico normal y solo uno presentó hipoacusia superficial pero atribuible a una otitis media por presentar una curva B de Jerger en la timpanometría.

De los otros cinco casos que contaban con evaluación audiológica completa , tres presentaron hipoacusia profunda, dos de ellos tuvieron otros factores de riesgo para el desarrollo de ésta como asfixia, sepsis y uso de medicamentos ototóxicos. Uno presentaba hipoacusia superficial unilateral secundaria a otitis media y el otro tenía una audición normal.

Los pacientes que tuvieron una valoración audiológica como normal, iniciaron con la ictericia antes de la segunda semana de vida. Ninguno presentó asfixia.

## IX. DISCUSION

Dentro de las causas más frecuentes de colestasis neonatal se encuentran la hepatitis neonatal y la atresia de vías biliares, son muy pocos los datos clínicos que difieren entre estas dos entidades. El bajo peso al nacer es característico de los niños con hepatitis neonatal a diferencia de aquellos que presentan atresia de vías biliares. El predominio de un sexo es otro de los datos que se han referido distintos entre estas dos entidades. En la hepatitis neonatal se ha descrito el predominio masculino y en nuestra serie de casos encontramos ésta misma tendencia, observando una relación hombre-mujer de 4:1.

En relación al momento en el que inicia la ictericia en el 50% de nuestros casos se presentó desde el primer día de vida y persistió en todos por más de un mes. Teniendo en cuenta que la ictericia fisiológica se presenta entre el 3-5 día de vida y desaparece antes de la segunda semana de vida, nuestros datos reafirman que tanto la aparición temprana de la ictericia, como la persistencia de la misma más allá de la segunda semana de vida deben ser datos de alarma para el médico de primer contacto, ya que desafortunadamente aún en la actualidad, la primera evaluación de estos pacientes sigue siendo tardía, como se pudo documentar en esta serie de casos en donde el 75% de los casos acudió después del primer mes de vida y casi el 50 % hasta el segundo mes de vida, lo cual definitivamente puede tener serias repercusiones en algunas entidades causantes de colestasis neonatal como son la atresia vías biliares e incluso algunas enfermedades metabólicas como galactosemia, en donde el diagnóstico oportuno permite una intervención terapéutica temprana.

Se han descrito que diversos factores en la etapa perinatal pueden participar en el desarrollo de la colestasis neonatal, dentro de los que destacan la asfixia, la sepsis, la NPT administrada en forma prolongada, el uso de fármacos hepatotóxicos como algunos antibióticos y por último la transfusión sanguínea. En nuestra serie el único antecedente que parece haber tenido influencia tanto en el desarrollo y probablemente en la evolución de la colestasis y desde luego en la infección por CMV, fue la transfusión sanguínea. Es contundente que el 10% de esta serie y el 22% del subgrupo que fue transfundido, adquirieron la infección por esta vía ya que, se documentaron anticuerpos IgM negativos pretransfusión y posterior a ésta, tuvieron dos o más pruebas positivas para CMV. El 20% de nuestros casos tuvieron una alta posibilidad de haber adquirido la infección por transfusión sanguínea, ya que tres de los cuatro pacientes tuvieron dos pruebas positivas para CMV y éstas fueron tomadas por lo menos después de tres semanas de haber sido transfundidos. En resumen, si se considera que el 66% de los casos que fueron transfundidos en esta serie, adquirieron la infección por esta vía, sería importante averiguar cuál está siendo el proceso de tamizaje y filtración de la sangre utilizada para transfusiones y en su caso, hacer las mejoras necesarias para disminuir el riesgo de esta infección, pues llama la atención que los seis casos en los que se asumió, que adquirieron la infección por esta vía fueron transfundidos en otro hospital. Casualmente los dos pacientes transfundidos en

el HIMFG son los que se han considerado como dudosos de haber adquirido la infección por CMV, ya que por un lado la serología se tomó 48 horas después de la transfusión, sin otra prueba que corroborará la infección y aún más la evolución de estos dos niños fue muy favorable con remisión de la colestasis y de normalización de la ALT en forma temprana y persistente, incluso hay que mencionar que estos dos pacientes tuvieron otro factor de riesgo para el desarrollo de la colestasis como la NPT.

Es importante resaltar que si bien en cuatro casos se asumió que efectivamente la transfusión fue la causa de la infección porque las pruebas para CMV se tomaron tres semanas después, lo ideal es poderlo documentar claramente para lo cual es indispensable contar con una prueba diagnóstica negativa para CMV pretransfusión, lo cual en realidad aplica para todas aquellas infecciones que pueden ser transmitidas por esta vía, particularmente los virus de hepatitis, por lo que se debe de concientizar a los médicos tratantes de este tipo de pacientes para que antes de transfundirlos se tomen las pruebas necesarias para poder documentar o descartar a éstos agentes infecciosos frecuentemente relacionados con la colestasis neonatal.

Es difícil establecer si la administración de la NPT jugo un papel importante en la evolución de la colestasis, ya que los tres pacientes que la recibieron tuvieron además otros factores de riesgo asociados como transfusión y sepsis, aún más no se conoce durante cuánto tiempo recibieron la NPT, ya que se sabe que ésta puede favorecer el daño hepático solo cuando se administra por periodos de más de dos semanas y aún más estos tres pacientes resolvieron su colestasis y normalizaron su ALT antes de los tres meses.

El 40% de los pacientes de esta serie cursaron con elevación prolongada de la ALT ( por más de 6 meses ) y en el 50 % de éstos casos se mantuvo elevada por más de un año. El máximo tiempo que permaneció elevada la ALT en nuestra serie fue de 4 años, sin embargo éste paciente actualmente tiene 5 años 6 meses y sus cifras de ALT permanecen normales desde entonces y no presenta algún estigma clínico sugestivo de hepatopatía crónica. No obstante, cuenta con una biopsia de control cercana a los 4 años de edad en donde claramente se documentó el daño hepático, ya que presentaba una actividad inflamatoria mínima sin fibrosis. Considerando éste último reporte de biopsia aunado a la buena evolución clínica y bioquímica que ha presentado se asume que éste paciente presentó una hepatitis neonatal de evolución prolongada la cual ahora se encuentra en resolución. Cabe mencionar que este paciente es uno de los casos que presentan hipoacusia profunda, por lo que en él si podría atribuirse tanto el daño hepático como auditivo a la infección por CMV, pues además no contaba con algún otro antecedente patológico que pudiera ser considerado como factor de riesgo tanto para el daño hepático como para la hipoacusia. Dos de los tres pacientes con aminotransferasemia persistente están programados para la realización de una nueva biopsia hepática para estadificar y conocer las características de la lesión hepática que presentan. Hasta ahora no se ha podido documentar alguna causa diferente que explique su daño hepático. Estos dos pacientes tienen una audición normal.

Se realizó la evaluación audiológica completa en el 55% de los casos de esta serie y en el 27% de éstos niños, se documentó una hipoacusia profunda, realizándose este diagnóstico a una edad temprana por lo que se inició oportunamente un tratamiento rehabilitatorio, sin embargo dado que está referido en la literatura que el daño auditivo puede desarrollarse en forma tardía, es prioritario dar un seguimiento continuo por lo menos los primeros 6 años de vida a todo aquel paciente en quien se documenta la infección por CMV. En nuestra serie localizamos a 6 pacientes a quienes se les realizó una evaluación completa de su audición, todos ellos se encontraban en edad preescolar y solo uno tenía 6 años, por lo que si bien no se documentó alteración audiológica en estos pacientes, hay que tener presente que se recomienda dar seguimiento continuo de la función audiológica hasta por lo menos los 6 años de vida, edad hasta la cual se ha referido puede presentarse el daño por CMV. Así mismo no es posible establecer que los dos casos que presentaron hipoacusia profunda pudieran ser atribuidos por completo a la infección por CMV, ya que estos niños también tenían otros factores de riesgo para desarrollarla como asfixia, sepsis y uso de medicamentos ototóxicos, por lo que probablemente su hipoacusia deba considerarse como multifactorial.

Definiendo los cambios histopatológicos de acuerdo al pronóstico como favorable o desfavorable, observamos que tres de los casos con pronóstico desfavorable corresponde a los tres pacientes que presentan aminotransferasemia persistente hasta la actualidad, es decir por más de 18 meses de duración. En consecuencia el observar un patrón histológico desfavorable obliga a dar un seguimiento estrecho de las aminotransferasas y de la función hepática. Es importante mencionar que los tres pacientes con daño hepático crónico ya eran conocidos y seguidos a través de la consulta de externa de Gastroenterología. Finalmente los siete pacientes que se rescataron para ser reevaluados en relación a su función hepática se encontraron completamente asintomáticos y con pruebas hepáticas normales.

En nuestra serie solo a cuatro pacientes se les administró ganciclovir. Para fines prácticos todos tienen una audición normal ya que si bien uno de ellos fue reportado como con hipoacusia superficial, esta se consideró como transitoria y secundaria a un proceso inflamatorio del oído medio de acuerdo al resultado de la timpanometría. En relación al efecto de este medicamento sobre el daño hepático es difícil definirlo en esta serie ya que fueron muy pocos pacientes los tratados y con dosis diversas, sin embargo, tal vez se esperaría que ninguno de ellos hubiera desarrollado aminotransferasemia persistente, pero hay un caso en el que persiste la ALT elevada hasta el momento actual ( 2 años 8 meses de edad) .

## X. CONCLUSIONES

- En nuestra serie de casos del HIMFG con colestasis neonatal no obstructiva e infección por CMV se encontró que el 40% de los casos presentó aminotransferasemia prolongada después de los seis meses de edad y de estos el 50% persistió después de los 18 meses de edad. Y además el 27% de los pacientes con valoración audiológica cursó con hipoacusia profunda. Con lo anterior hacemos a un lado nuestra hipótesis antes planteada, ya que se encontró al igual que en la literatura que el citomegalovirus puede ocasionar daño hepático e hipoacusia neurosensorial.
- Concientizar a los médicos tratantes de este tipo de pacientes para que antes de transfundirlos se tomen las pruebas necesarias para poder documentar o descartar a éstos agentes infecciosos frecuentemente relacionados con la colestasis neonatal o de lo contrario realizar más de una prueba que confirme el diagnóstico.
- Los hallazgos histopatológicos pueden tomarse en cuenta como factores pronóstico en la evolución de la colestasis neonatal no obstructiva e infección por CMV.
- Seguimiento a largo plazo a nivel hepático a todos los pacientes, pero de forma estricta a todos aquellos que cuenten con una histología desfavorable; y a nivel auditivo realizar el seguimiento hasta la edad de los seis años de edad.

## ANEXO 1

### RANGOS NORMALES DE FUNCION HEPATICA SEGÚN LABORATORIO DE HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ

<b>Tiempo de protrombina</b>	11.5 - 13
<b>Fosfatasa alcalina</b>	1día a 1 año 55-375 1 <sup>a</sup> a 18 <sup>a</sup> 120- 483
<b>Bilirrubina directa</b>	0- 0.25
<b>Albúmina</b>	3.4 -5
<b>ALT</b>	3- 50

## BIBLIOGRAFIA

1. Maria Grazia Revello, Giuseppe Gerna, **Diagnosis and management of human Cytomegalovirus infection in the mother, fetus and newborn infant.** Clin Microbiol Rev. 2002 October; 15(4): 680-715.
2. Página oficial del National Center for Infectious Diseases <http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/cmvm.htm>
3. Stuart P Allen, Beth Marshall, **Cytomegalovirus infections,** Ped rev 2007 28(3)92-100
4. Tommaso, Andrade Costa, **High frequency of human cytomegalovirus DND in the liver of infants with extrahepatic neonatal cholestasis.** Faculty of medical Sciences Campinas Brazil, BMC Infect Dis 2005 Dec, 1;5(1) 108
5. **Neonatal hepatitis and extrahepatic biliary atresia associated with cytomegalovirus infection in twins.** Am J Dis Child 1991- 145: 302-305
6. Giovanni Nigro, Horst Scholz, **Ganciclovir therapy for symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants: A two-regimen experience.** J Pediatrics Vol 124 no. 2 318-321
7. Teresa Murguía, Beatriz Sánchez, **Infección congénita y perinatal por citomegalovirus,** Infecciones perinatales 1995,1-16
8. Jorgelina L. Blejer, **Riesgo de transmisión de infecciones por vía transfusional** Medicina( Buenos Aires) 2000; 62: 259-278
9. INara Léia Gelle de Oliveira, Fernanda Rafful Kanawaty, Sandra Cecilia Botelho Costa, **Infección by cytomegalovirus en patients with neonatal cholestasis** Arq. Gastroenterol. Apr./ june 2002<sup>1</sup> vol.39 no.2
10. De Tommaso, Andrade Costa, cols **High frequency of Human Cytomelovirus DNA in the liver of infants with extrahepatic neonatal cholestasis,** , BMC Infect Dis 2005 Dec 1;5 (1) 108
11. Dr. Wilbert Alfaro, **Utilidad de la prueba de antigenemia cuantitativa (en leucocitos) en el diagnóstico de infección activa por citomegalovirus** Rev Méd Hosp Nac. Dr. Carlos Sáenz Herrera 1995,v.30 n.1-2
12. Solange Heller Rouassant, **Colestasis neonatal,** MedUNAB 2005,8 S18-S25
13. Worona DLB, García AJA, **Colestasis neonatal,** , Bol Med Hosp Infant Mex,2003, Vol 60, mayo-junio
14. Fischler, Björn ,**The viral association of neonatal cholestasis in Sweden: a possible link between cytomegalovirus infection and extrahepatic biliary atresia,** , J Ped Gastr and nutr, July 1998, vol 27 pp57-64
15. Phillip I Tanr cols, **Biliary atresia, cytomegalovirus and age at referral,** Pediatrics June 1996 vol 97 no. 6
16. Frederick J. Suchy, Ronald J. Sokol, **Liver Disease in children,** Lippincott Williams and Wilkins, 2da edición, 2001, 67

17. Koenraad, Kris De Coen cols, **Seleccionando neonatos con infección congénital por citomegalovirus para terapia con ganciclovir**, Eur J Pediatr 2006
18. Bjorn Fischler, Thomas H Casswall cols., **Ganciclovir treatment in infants with cytomegalovirus infection and cholestasis**, JPGN , Febrero 2002 34:154-157,
19. **Treatment of children with congenital cytomegalovirus infection with ganciclovir** , Pediatr infect Dis J. 2003 22, 504-8
20. **Cytovene-IV ganciclovir sodium for injection**, Roche 1-25
21. Robert F Pass **Congenital cytomegalovirus infection and hearing loss**, 12:2, 2005
22. **Predictors of hearing loss in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection** Pediatrics 2002, 110; 762-767
23. Shanon A. Ross MD **Congenital cytomegalovirus infection: outcome and diagnosis**, , Ped Infec dis 2004 16: 44-49
24. Marcello Lanari, Tiziana Lazzarotto, Valentina Venturi, **Neonatal Cytomegalovirus Blood Load and Risk of Sequelae in Symptomatic and Asymptomatic Congenitally Infected Newborns**, Pediatrics Vol. 117 No. 1 January 2006, pp. e76-e83
25. **Aetiological factors in neonatal cholestasis**, Acta Pediatr 90: 88-92 2001
26. E.Valls Sánchez **Seguimiento de recién nacido de riesgo infeccioso**, Vox Paediatrica,2000; 8,2 (21-26)