



UNAM

UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO

**INFECCIONES POR CITOMEGALOVIRUS  
MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN  
RELACION  
A HALLAZGOS POSTMORTEM**



HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO  
FEDERICO GÓMEZ  
Instituto Nacional de Salud

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
PEDIATRÍA MÉDICA PRESENTA  
DRA BEATRIZ ADRIANA SANCHEZ REYES

ASEORAS DE TESIS

DRA TERESA MURGUIA DE SIERRA

DRA ROCIO PEÑA AÑONSO



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

**INDICE:**

AGRADECIMIENTOS.....	2
MARCO TEORICO.....	3
-Aspectos Históricos.....	3
-El agente.....	4
-Epidemiología de la infección por Citomegalovirus.....	13
-Manifestaciones clínicas.....	17
-Diagnostico.....	20
-Tratamiento.....	25
-Prevención.....	27
JUSTIFICACION.....	28
OBJETIVOS.....	29
MATERIAL Y METODOS.....	30
RESULTADOS.....	31
DISCUSION.....	40
CONCLUSIONES.....	41
BIBLIOGRAFIA.....	43

**AGRADECIMIENTOS:**

A MIS PADRES: por enseñarme el camino de la vida y contar con su inmenso amor siempre...

ALEJANDRO: por contar con su amor y apoyo incondicionales en todo momento.

CELESTE: por ser el don mas bello que he recibido, que colma de alegría mi vida...

CARLOS, ROSA, ARIEL Y ERICK: gracias por todo.

DRAS. TERESA MUNGIA Y ROCIO PEÑA: por sus conocimientos, empeño y tiempo dedicados para llevar a feliz término este trabajo.

DIOS: sobre todo a ti por permitirme vivir.

## **CITOMEGALOVIRUS.**

### **MARCO TEORICO**

#### **Aspectos históricos**

En 1881 Ribbert describió (aunque publicó hasta 1904), la presencia de “protozoarios parecidos a las células), en los órganos de un niño que había fallecido de sífilis congénita (1), esto corresponde a lo que ahora conocemos como inclusiones y probablemente constituyen a la primera descripción de infección por citomegalovirus (CMV). Subsecuentemente, Jesionek y Kiolemenouglu reportaron hallazgos similares también en otro niño fallecido de sífilis congénita (2). En 1907 Lowelstein describió inclusiones en 4 de 30 glándulas parótidas obtenidas en niños de 2 meses a 2 años de edad (3). En 1921, Goodpasture y Talbot(4), notaron similitud de estas inclusiones con otras encontradas en lesiones cutáneas producidas por el virus de la varicela y postularon que eran originada por un agente similar, ellos aplicaron el termino (citomegalia) a los cambios histológicos observados, que sugerían un efecto inespecífico de inflamación crónica. CMV era reconocido solo por los cambios que producía en las células infectadas y por que con frecuencia se le observaba en las glándulas salivales, de ahí que inicialmente se le denominó “virus de las glándulas salivales). Reportes posteriores de inclusiones en las glándulas salivales de una gran cantidad de niños hospitalizados confirmaron la baja patogenicidad del “virus de las glándulas salivales” a esta edad. Una enfermedad grave generalizada de infección por el “virus de las glándulas salivales” que causaba muerte en fetos y niños fue descrita en varias ocasiones en 1950 (5,6). Wyatt Y Cols. (7) introdujeron el termino “enfermedad por inclusión citomegalica” y definieron los criterios morfológicos para su diagnóstico. Ellos sugerían que el diagnóstico se podía realizar por exámenes citológicos de orina, y los primeros sobrevivientes de infección intrauterina fueron identificados por este método. En 1954 Smith tuvo éxito en propagar CMV murino en cultivos experimentales de fibroblastos de embrión de ratón (8). La utilización de técnicas similares logro el aislamiento de CMV humano un poco tiempo después por Smith, Rowe, Weller y Cols. (10, 11,12) de manera independiente. El termino citomegalovirus se propuso en 1960 por Weller y sus colegas para desechar el termino de enfermedad por inclusión citomegalica y virus de las glándulas salivales, ya que el virus también afectaba otros órganos y porque con frecuencia afectaba las glándulas salivales (12). La técnica de serología para identificar el virus se desarrollo entre 1960 y 1970. Es en 1972 que se reconoce a CMV como patógeno significativo del feto y del recién nacido, capaz de producción un gran espectro de manifestaciones clínicas y secuelas principalmente del tipo neurológico. (13 y14)

## ***El agente***

-Familia, morfología y ciclo vital y estructura antigénica-

### Familia

CMV es miembro de la familia de herpesvirus (**herpetoviridae**) y tiene genoma de DNA; (15) esta familia contiene importantes patógenos, a saber:

Los herpesvirus humanos:

Herpes humano tipo 1: Herpes simple tipo 1

Herpes humano tipo 2: Herpes simple tipo 2

Herpes humano 3: Varicela Zoster

Herpes humano tipo 4: Epstein barr

Herpes humano tipo 5: Citomegalovirus

Herpes humano tipo 6: (Exantema súbito)

Herpes humano tipo 7

Herpes humano tipo 8

A su vez, esta familia se divide en tres subfamilias:

**Afla**herpesvirus: son de crecimiento rápido, son virus citolíticos que están latentes en las neuronas e incluye a los herpesvirus tipo 1, tipo 2 y varicela Zoster.

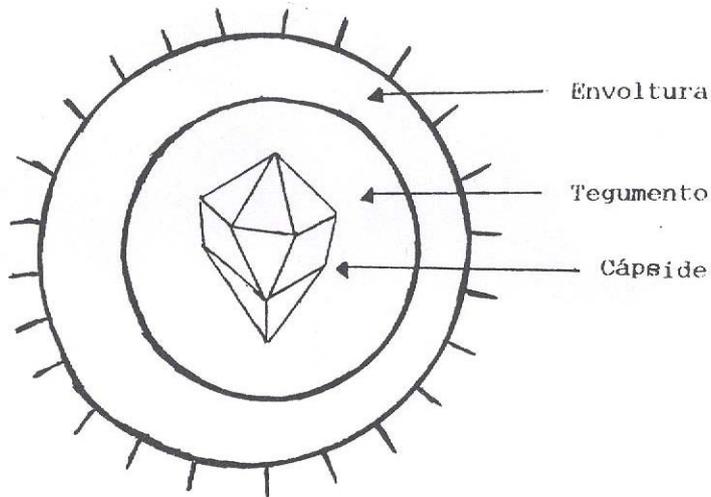
**Beta**herpesvirus: de mediano crecimiento, incluye a CMV.

**Gamma**herpesvirus: son herpesvirus que preferentemente crecen en linfocitos y eventualmente tienen transformación maligna las células que los contienen, incluye al virus Epstein Barr y tentativamente a los herpesvirus 6 y 7 (15).

### Morfología:

La microscopía electrónica muestra que CMV tiene una morfología similar a los otros herpesvirus y es el más grande virus de esta familia. Como todos los herpesvirus, esta compuesto por 4 elementos estructurales fundamentales que, de dentro a afuera incluye: un centro que consiste en proteínas y genoma viral, la nucleocapside, la matriz y una envoltura externa. El centro de 62 nm se encuentra encerrado en una cápside icosaédrica compuesta de 162 capsómeras y diámetro de 110 nm. El virus entero está encerrado en una cubierta lipídica y su diámetro final es de 200 nm. El genoma consiste en una doble cadena de DNA, 240 kilobases, las cuales son largas y cortas, y se limitan a ser repetitivas. El genoma masivo del virus codifica para 25 a 35 proteínas estructurales y para un número indefinido de proteínas no estructurales. Las proteínas virales que estimulan respuestas humorales y celulares son las glicoproteínas de la envoltura del virus que se asocian en complejos (gcl, gcli y gclii) y proteínas internas estructurales (por ejemplo la proteína de la matriz pp28; p55, la proteína mayor de la matriz pp5, y la proteína mayor de la capsida) (16, 17)

El siguiente es un esquema de CMV humano, se muestran desde afuera hacia adentro, la envoltura, tegumento, capsíde:



### Ciclo vital

Los pasos de la replicación de CMV son los siguientes (18):

- a) absorción
- b) penetración en las células
- c) acoplamiento
- d) transcripción
- e) translocación
- f) montaje
- g) salida

Después de su unión a la célula, a través de receptores específicos en la superficie de la célula el virus penetra la membrana celular y es encerrado en una vacuola citoplásmica, posteriormente pierde su envoltura y nucleocápside y avanza rápidamente hacia el núcleo por un mecanismo indefinido. Luego, el genoma viral es lentamente transcrito en una secuencia regular, y, basado en la aparición de las diversas clases de proteínas reguladoras, el ciclo de replicación puede ser dividido en tres periodos: muy temprano, temprano y tardío (18).

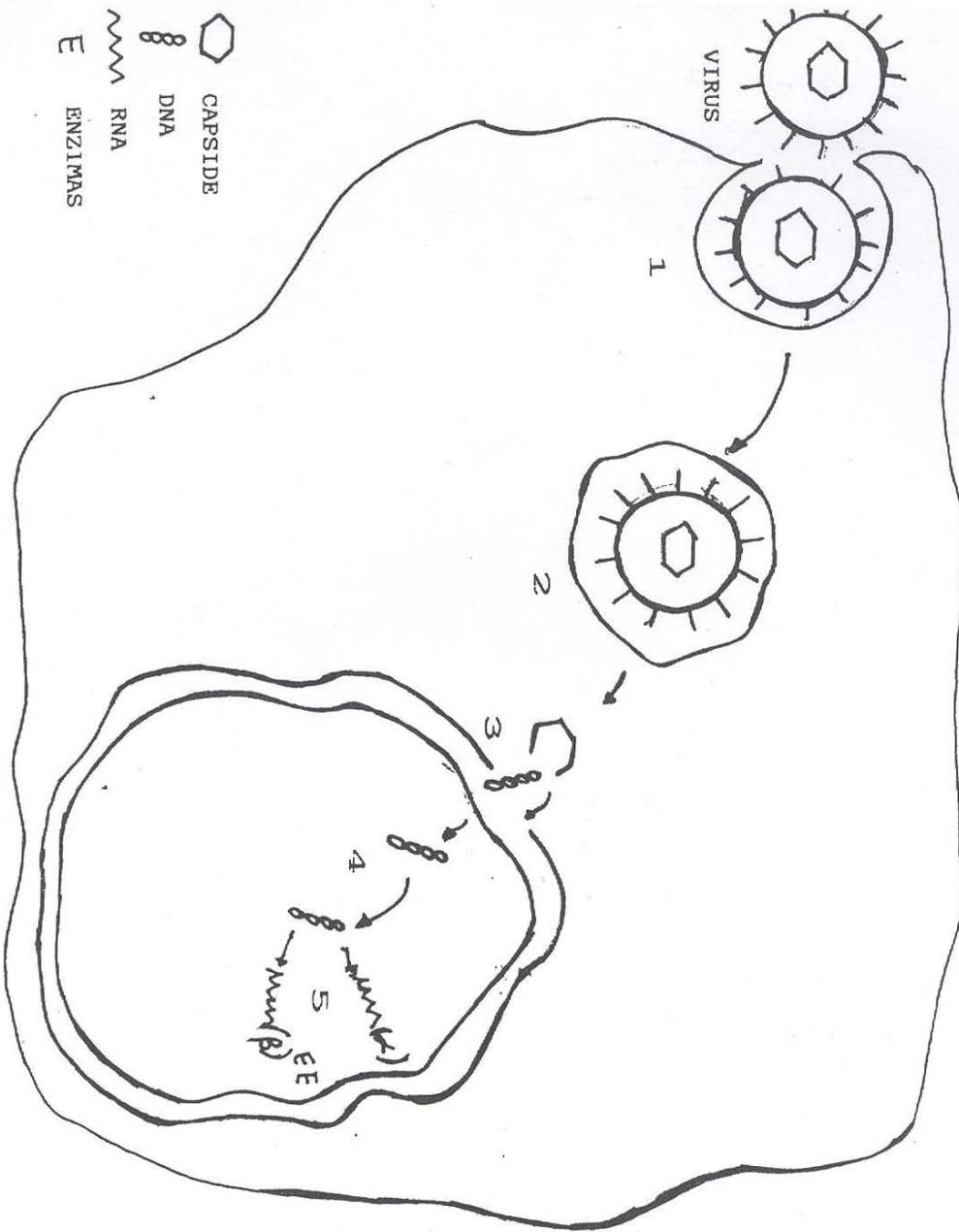
El periodo muy temprano dura las primeras cuatro horas, queda restringido a la transcripción de segmentos específicos de DNA y también a la producción de proteínas reguladoras que permiten tomar al virus el control de la síntesis de proteínas de las células del huésped. El periodo temprano comienza luego del periodo muy temprano, persiste por 20 horas y esta caracterizado por la replicación del DNA viral, producción de proteínas por la célula infectada y producción de la progenie. El periodo tardío, usualmente se considera 24 horas después de la infección, en él se producen los componentes estructurales del virus (18). Finalmente, los virus maduros salen de la célula por un proceso similar a una pinocitosis reversa.

Como se ha descrito, la replicación del CMV es lenta, comparada con el virus del herpes simple. Mientras que al herpes simple la replicación le toma solo 4<sup>a</sup> 8 horas, a CMV le toma al menos 24 horas producir una progenie de virus (18).

El CMV permanece latente dentro de las células, hasta que el ciclo de replicación es “disparado” por un estímulo endógeno o exógeno. En general la latencia es sostenida por la supresión que ejerce el sistema inmune del huésped. La supresión viral es primariamente medida por células, pero también, la inmunidad humoral parece influir (ver adelante). Los leucocitos son el principal reservorio de CMV en el cuerpo, sin embargo la transmisión vía órgano sólido (trasplante), demuestra que el virus puede permanecer latente también en los tejidos (18). El factor exógeno más importante que influye en la reactivación del virus es la clase e intensidad de terapia inmunosupresora; lo más importante hasta ahora es el uso de la globulina antitimocitoala que se ha atribuido una notable influencia en la reactivación del virus, la ciclosporina parece tener menos efecto y los esteroides parecen tener mínimo efecto en la reactivación del CMV (18).

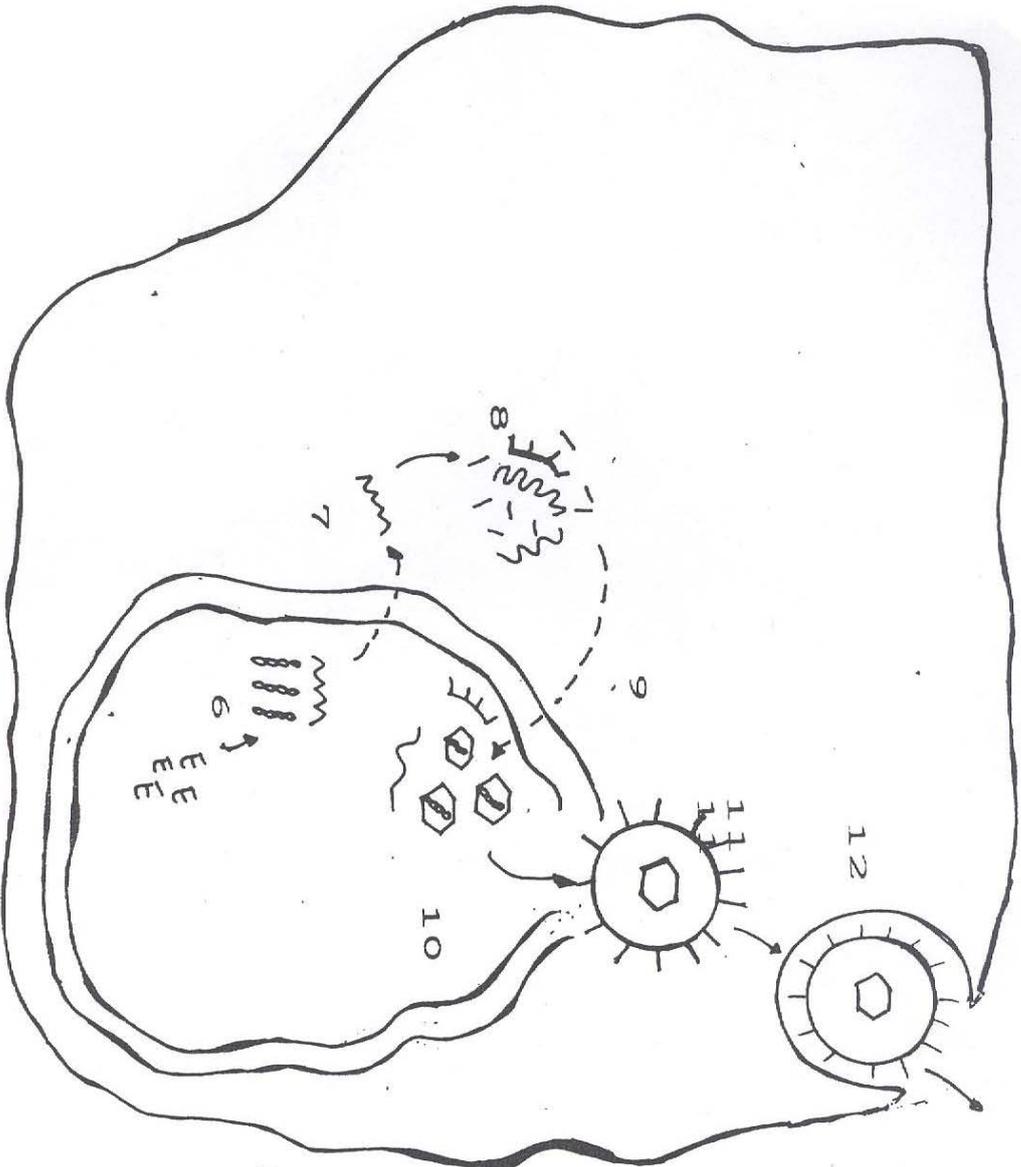
A continuación se representa esquemáticamente el ciclo de replicación de CMV:

### REPLICACION DE CMV PERIODO INMEDIATAMENTE TEMPRANO



- 1) ADSORCION
- 2) VACUOLA  
ENDOCITICA
- 3) DESENVOLTURA  
DNA EN NUCLEO
- 5) EXPRESION DE  
GENES ALFA  
(reguladores)  
Y BETA  
(enzimas)

## PERIODOS TEMPRANO Y TARDIO



- 6) SINTESIS DNA VIRAL
- 7) TRADUCCION TARDIA
- 8) SINTESIS ELEMENTOS VIRALES.
- 9) TRANSPORTO AL NUCLEO
- 10) MADURACION Y ENSAMBLE
- 11) TRANSPORTE
- 12) EXOCITOSIS

### Estructura antigénica

Numerosos estudios muestran que todas las cepas conocidas de CMV son genéticamente homologas pero ninguna genéticamente idéntica a otra (19). Los intentos iniciales para definir heterogeneidad entre las cepas de CMV se basaron en estudios serológicos, esto fue reportado primeramente con pruebas de fijación de complemento (20). Mas tarde, se utilizaron los anticuerpos monoclonales para identificar antígenos capa-específicos (21). Con la utilización de diversas técnicas serológicas se ha reconocido que existe gran heterogeneidad antigénica en cepas de CMV obtenidas de diversas fuentes. Se acepta que por lo menos existen 3 cepas diferentes (51).

Los estudios serológicos iniciales, identificaban muy toscamente el origen de antígenos. En años más recientes se ha hecho posible conocer la respuesta inmune humoral del huésped a las proteínas de CMV utilizando técnicas inmunológicas mas refinadas. Por ejemplo se han identificado anticuerpos contra los cinco componentes de la capsida del virus (22). De interés, la respuesta humoral a la proteína mayor de la capsida, de 155000 Dalton es una de las respuestas mas persistentes que se observan. La proteína mas inmunogénica que provoca una respuesta de aparición de anticuerpos más temprana persistente es la fosfoproteína de 68000 Dalton, la razón que se propone para ello es que esta proteína en particular es la que se encuentra en mayor cantidad en el virus, ocupando casi el 50% de su masa. Otras proteínas se localizan en envoltura y capsida, como loa de 200000 y 72000 dalton son rápidamente detectables por precipitación inmune convencional y electroforesis en gel de policramida (19, 22)..

Al menos cuatro glucoproteínas de la envoltura, identificadas electroforéticamente con pesos moleculares de 130000, 86000, 65000 y 55000 daltons inducen respuestas inmunogénicas en humanos. Adicionalmente, a las proteínas estructurales de CMV, muchas proteínas no estructurales también inducen gran respuesta humoral. Esas incluyen las fosfoproteínas de 49000 y 150000 dalton, y la fosfoproteína inmediatamente temprana se ha ocupado para predecir resultado de infecciones de CMV en hospederos inmunocomprometidos (23).

Con los estudios serológicos convencionales como la fijación de complemento, neutralización e inmunofluorecencia existe ahora mucha información acerca de la estructura antigénica de CMV (23).

### Mecanismos de patogenicidad

No está claro el porque algunos niños se afectan gravemente con infección por CMV y otros son asintomáticos. El mecanismo patogénico más obvio, pero no necesariamente el más importante es la continua replicación viral en los órganos afectados. Muchas células son susceptibles al efecto citocida directo de CMV. La formación de inclusiones intracelulares es la prueba del efecto citocida del CMV. Sin embargo, las diferencias en la susceptibilidad intrínseca de varios tejidos al daño por CMV puede determinar la frecuencia con que los diferentes órganos se involucran durante la infección por CMV. La razón de esas diferencias en la susceptibilidad no es claro aun (23).

Otro posible mecanismo de patogenicidad es la vasculitis, la cual puede ocurrir tanto en útero como luego del nacimiento (24). Los niños con enfermedad seria por CMV quienes mueren poco después del nacimiento generalmente tienen coagulación intravascular diseminada. Las típicas inclusiones de CMV se han descrito en el endotelio de vasos de órganos fetales como cerebro y placenta, aunque la vasculitis oclusiva se ve raramente, la isquemia causada por la vasculitis por CMV es un factor potencial de daño tisular (23). El daño provocado por factores inmunológicos también se ha estudiado. Cuando se desencadena la respuesta humoral, los anticuerpos contra los péptidos del virus se precipitan en grandes números por grandes periodos de tiempo. Esto sostiene que la respuesta inmune humoral en la infección congénita ocurre en presencia de replicación viral persistente que resulta en la formación de complejos inmunes. Durante el primer año de vida, los complejos inmunes circulan en una gran proporción de niños con infección congénita (25). El peso molecular de esos complejos inmunes es más alto en niños sintomáticos que en asintomáticos (25). Finalmente, en unos pocos casos fatales sintomáticos se ha demostrado el depósito de complejos inmunes en los glomérulos renales (23).

### Factores de riesgo para desarrollo de enfermedad por CMV

Citomegalovirus comparte con los otros herpesvirus la capacidad única para permanecer latente en tejidos después de la recuperación del huésped de una infección aguda. Por ende, es un patógeno oportunista por excelencia porque con frecuencia ya esta en los hospederos esperando ser activado cuando estos presentan inmunosupresión. Sin embargo, CMV tiene la peculiaridad de causar sus síndromes más significativos en diversos grupos de pacientes que comparten la característica de la inmunodepresión como los receptores de trasplante

pacientes con SIDA, o inmaduros inmunológicamente como lo son los neonatos prematuros (18).

### Respuesta inmune del huésped a la infección por CMV

La inmunidad específica y no específica es muy importante en el huésped para defenderse de la infección por CMV. Los mecanismos inmunes no específicos como las células asesinas y el interferón se producen muy tempranamente luego de la infección por CMV, antes de que el virus se libere de la célula (26). La generación de células T citotóxicas contra los antígenos tempranos de CMV es probablemente la respuesta específica más importante hacia CMV y por ello los pacientes con defectos en la respuesta de células T son de alto riesgo para desarrollar enfermedad grave por este virus (26). También hay evidencia clínica y por laboratorio que sostiene el concepto de que CMV es un agente inmunosupresor. Los mecanismos de supresión pueden involucrar interacción directa con células linfoides, posiblemente con enlazamiento con microglobulina beta 2 y moléculas HLA clase I; la inducción de autoanticuerpos y la inducción de mediadores inflamatorios como factor de necrosis tumoral (27). Además CMV puede ocasionar anomalías metabólicas en linfocitos y monocitos que interfieren en su habilidad para producir y responder a las citocinas, como interleucinas I y II (27).

El efecto clínico más importante secundario a la inmunosupresión ocasionada por CMV es que predispone al paciente a sobreinfecciones (28).

La inmunidad humoral no parece ser un factor clave en la protección del hospedero a la infección por CMV. Por ejemplo, el feto puede ser infectado por transmisión intrauterina por una reactivación de infección por CMV en una mujer seropositiva antes del embarazo y los niños se infectan perinatalmente por secreciones cervicovaginales o de leche infectadas, aun en presencia de anticuerpos maternos que pasivamente pasan al feto. Asimismo, los pacientes trasplantados seropositivos pueden infectarse por una cepa diferente de CMV del órgano donado y la viruria y viremia ocurren en pacientes trasplantados que anteriormente tenían altos títulos de anticuerpos contra cepas específicas de CMV (29, 30). La presencia de anticuerpos contra CMV sin embargo, puede considerarse como un marcador de infección previa con el virus.

### Infección y enfermedad con CMV

Infección por CMV es definida como la seroconversión (de ser seronegativo a seropositivo) o elevación de cuatro veces o más en el título de anticuerpos IgG para CMV en individuos seronegativos o seropositivos o excreción del virus en líquidos humanos como orina, sangre o

Secreciones nasofaríngeas. Debe comprenderse claramente la diferencia entre infección primaria y secundaria. La primera ocurre en el virgen inmunológicamente seronegativo, mientras que la segunda representa la reactivación de una infección latente o reinfección con otra cepa en una persona inmune seropositiva. Enfermedad por CMV es una infección con manifestaciones clínicas y puede producirse a partir de infecciones primarias o secundarias, si bien las infecciones primarias, por lo común causan una enfermedad mas grave (16).

## ***Epidemiología de la infección por CMV***

### Panorama general

El CMV humano es altamente especie-específico, los humanos son el único reservorio (32). La infección por CMV es endémica, sin variaciones estacionales. El clima no parece afectar la prevalencia de la infección, no se conocen vectores en su ciclo de transmisión natural (23). Estudios de la prevalencia de anticuerpos contra CMV en la población general muestran que la infección por este virus está diseminada y por lo común no es evidente. El estado socioeconómico influye en la prevalencia de anticuerpos contra CMV en adultos que varía del 40 al 100% (32). Por ejemplo, en países desarrollados como Gran Bretaña y Estados Unidos, la prevalencia de anticuerpos para CMV en adultos de nivel socioeconómico medio y alto es aproximadamente de 40 a 60%, en contraste con la prevalencia en estados socioeconómicamente bajos que es del 80% (33, 34). La prevalencia es más baja en Europa, Australia y partes de América del Norte, mientras que es significativamente más alta en áreas en desarrollo como África y el sudeste de Asia (14). En nuestro medio carecemos de cifras al respecto de la prevalencia de la infección por este virus en la población general. En análisis de los estudios sobre tasas de incidencias de infección relacionadas con la edad sugiere que hay dos periodos con mayor riesgo de adquirir la infección durante la vida. El primero es el periodo perinatal. En algunos países como Japón, Tailandia, Guatemala y Finlandia (una mezcla de países económicamente avanzados y en desarrollo), la tasa de infección perinatal, demostrada por viruria durante el primer año de vida es del 35 a 56% (16). La infección aumenta lentamente durante la infancia después del primer año. El segundo periodo mayor, en particular en países con sujetos seronegativos más susceptibles, ocurre durante la edad reproductiva y se presume que se explica por la actividad sexual (14). (Ver más adelante).

### Mecanismos de transmisión

La infección por CMV puede ser transmitida por ruta natural o yatrogénica. El mecanismo exacto en la transmisión en los casos no yatrogénicos no es bien conocido pero se requiere de contacto cercano. La inducción de la infección por inmunosupresión yatrogénica (por ejemplo, quimioterapia) no es un modo de transmisión per se, pero es causa de reactivación de CMV en algunos pacientes (15).

Se conocen los siguientes métodos de transmisión de CMV:

1) Transmisión natural.

- a) Transplacentaria (congénita y congénita)
- b) Transmisión sexual
- c) Transmisión horizontal en Guarderías

2) Transmisión patógena

- a) Inmunosupresión
- b) Transfusión
- c) Trasplante de órganos sólidos y médula ósea

Transmisión natural:

a) Transmisión congénita y perinatal:

La infección materna por CMV es el origen de todas las infecciones congénitas y de la mayoría de las perinatales.

Infección congénita:

En lo que respecta a la infección congénita, en los Estados Unidos de Norte América, aproximadamente el 1% de los neonatos excretan CMV en la orina al nacimiento, y la infección por CMV es la infección congénita mas frecuente en este país (34). Se estima que aproximadamente 37000 niños actualmente tienen infección congénita por CMV y es la causa más frecuente de retraso mental y pérdida sensorineural en dicho país (16). La infección congénita es resultado de la transmisión transplacentaria del virus. La transmisión de CMV ocurre en el 40 a 50% de las madres con infecciones primarias por CMV (35). La transmisión de CMV de madre a hijo, puede ocurrir tanto durante una infección primaria como en una recurrente, o reinfección, esto ultimo se ha demostrado en reportes de infecciones congénitas que ocurren en embarazos subsecuentes (36). Aunque la excreción de CMV es relativamente común durante, y después del embarazo, los estudios han demostrado que el simple aislamiento del virus durante el embarazo, de muestras de cérvix o de orina son un pobre indicador del riesgo de infección intrauterina (16). Por otro lado, aunque muchas mujeres están infectadas con CMV durante el embarazo e infectan a sus fetos, solo un pequeño

porcentaje resultan en enfermedad para el recién nacido. No es conocido aun el porque unos fetos se infectan y otros no, no porque algunos desarrollan enfermedad y otros no, pero la presencia o preexistencia de anticuerpos, ejerce un efecto modulador marcado en la virulencia de CMV adquirido in útero. Es posible que la reactivación directa de CMV que infecta útero o tejidos cervicales permita al virus diseminarse al feto en infecciones recurrentes. Esta hipótesis aun no ha sido probada. Es posible que la cantidad de virus en un tejido dado tenga conexión de importancia en el potencial patogénico del virus. (27)

### Infección perinatal

En lo que se refiere a la transmisión perinatal, es importante considerar que la incidencia de infección perinatal por CMV se relaciona directamente con la prevalencia de excreción viral por las mujeres embarazadas al momento del parto, la prevalencia de excreción viral en secreciones cervicovaginales en mujeres embarazadas de medio socioeconómico bajo en Birmingham, Alabama es del 8.6% (13). En nuestro medio, en un estudio realizado por Viana y Cols en una serie de 50 mujeres mexicanas en su tercer trimestre de embarazo, se encontró que la prevalencia de excreción cervical de CMV fue del 12% (comunicación personal, datos no publicados). Sin embargo, es de considerar que el tamaño de la muestra de dicho estudio fue pequeño (IXX Congreso de la AMI, datos no publicados) (38). El CMV puede ser transmitido al producto a través de las secreciones cervicovaginales, orina, saliva y leche de la madre. La transmisión ocurre mas frecuentemente si el virus esta presente en el tracto genital femenino en el momento del parto o en la leche (35). Alrededor de un 53% de niños quienes son alimentados con leche materna se infectarán y la ingestión o aspiración de secreciones cervicovaginales infectaran al 57% de los bebés al momento del parto. Aproximadamente un 50% de los niños nacidos de madres seropositivas pueden infectarse. Estos niños, en general son asintomáticos, pero pueden diseminar el virus a otros niños y adultos (35). En contraste con la pobre correlación que existe entre excreción de CMV durante el embarazo e infección congénita, existe una buena correlación entre excreción materna del virus ya sea en secreciones cervicovaginales o leche y adquisición perinatal (35). Existe una variabilidad considerable en la transmisión perinatal de CMV alrededor del mundo. La edad de la madre, y su experiencia previa con CMV parecen influir en la frecuencia de excreción viral en el tracto genital y en la leche materna: se ha encontrado que las mujeres jóvenes seropositivas, quienes alimentan con seno materno a sus productos, tienen mayor riesgo de transmitir el virus en la etapa de la lactancia, especialmente si son de grupos socioeconómicos bajos (35). Cuando CMV se adquiere durante o después del nacimiento, requiere de un mínimo de 2 a 4 semanas para desarrollar cultivos positivos y, generalmente, no se asocia con síntomas en niños de término.

#### b) Transmisión sexual de CMV

Existen evidencias de la transmisión heterosexual de CMV de formas tanto directas como indirectas. Se ha reportado que la mononucleosis por CMV en personas que han tenido contacto sexual con personas con este síndrome (39). Por otra parte, se han documentado tazas altas de infección cervical en mujeres con gran actividad sexual (40). Es muy probable que tanto el semen como las secreciones cervicovaginales sean importantes reservorios de CMV y jueguen un papel en la transmisión durante la actividad sexual heterosexual. Ambos son sitios de infección, tanto activa como crónica (40).

As mismo, existe una evidencia epidemiológica ideológica de que CMV puede ser transmitido por actividad sexual homosexual. Drew y cols. Encontraron que el 94% de los hombres homosexuales, atendidos en una clínica de San Fco. EU. Eran seropositivos para CMV en comparación con solo un 54% de un grupo de controles heterosexuales; la adquisición de la infección fue más alta con contacto anal pasivo (41).

#### c) Transmisión en guarderías.

Después de la vida prenatal, el virus es adquirido durante los años preescolares, específicamente en niños que acuden a guarderías. En Estados Unidos de Norteamérica, la incidencia de infección por CMV en estos niños varía del 22% al 78% (35). Niños menores de un año de edad excretan CMV con menor frecuencia que los preescolares de tres años. La diseminación de los virus en las guarderías es debida a juguetes contaminados con saliva y pobre higiene. Los niños que durante el periodo preescolar permanecen en casa excretan CMV con menor frecuencia (20%) que niños que acuden a guarderías (80%). Las embarazadas seronegativas tienen mayor riesgo de adquirir la infección de un hijo que acude a una guardería. Se ha comprobado que la seroconversión de los padres es inducida por sus hijos que asisten a guardería, esto por identidad antigénica de los virus por "dactiloscopia molecular", lo que ha hecho válida esta vía de transmisión (35).

### Transmisión yatrógena

#### a) Inmunosupresión

La inmunosupresión yatrógena no es un mecanismo de transmisión, pero es un mecanismo por el cual puede ocurrir enfermedad, por reactivación de una infección latente (13). Cualquier situación asociada con la inmunosupresión, como el SIDA, uso de drogas inmunosupresora como ciclosporina, ciclofosfamida, azatioprina, corticoesteroides o globulina antilinfocito pueden incrementar la probabilidad de infección y enfermedad por CMV (42).

b) Transfusión por transfusión.

Es un hecho conocido por más de 20 años, que CMV puede ser transmitido por la sangre. Ahora sabemos que son leucocitos el sitio de infección latente por CMV (42). Diversos estudios postulan que la dosis infectante en sangre es de 50 a 100 ml (50). Aunque CMV se localiza principalmente en infusiones de leucocitos, también se ha demostrado en fracción plaquetárias y en glóbulos empacados (35).

c) Transmisión por trasplantes de órganos:

La mayoría, de las infecciones primarias en receptores de trasplantes son debidas a trasplantes de órganos que acarrean el virus en forma latente, de un donador seropositivo, en un receptor susceptible seronegativo. Los receptores de órganos son una población especial con una alta frecuencia de infección por CMV (42).

***Manifestaciones clínicas.***

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad por CMV son diferentes si se trata de una infección congénita o si se trata de una infección de adquisición perinatal, y el estado inmunológico influye también en las manifestaciones clínicas, por lo tanto, se desarrollaran por separado.

Manifestaciones en la enfermedad congénita

Como se mencionó en el apartado de epidemiología la infección congénita por CMV ocurre en el 1% de todos los nacidos vivos en países desarrollados (35). De este grupo de niños, con infección congénita documentada al nacimiento, solo un 5% desarrollaran enfermedad típica por inclusión citomegalica, otro 5% desarrollara enfermedad atípica y el 90% no mostrara manifestaciones clínicas al nacimiento (44). El cuadro clínico en los casos sintomáticos clásicamente se presenta con afección de múltiples órganos, con particular alteración del sistema reticular fagocítico y del sistema nervioso central. La enfermedad congénita tiene una mortalidad del 39% aproximadamente y depende de la gravedad del cuadro (45); las causas de la muerte se relacionan con la enfermedad multiorganica con disfunción hepática severa, sangrado y sobreinfecciones bacteriales (23). Las manifestaciones de la enfermedad congénita mas comúnmente encontradas, que no involucran el sistema nervioso son: hepatoesplenomegalia, hiperbilirubinemia (ictericia como signo clínico), retardan el

crecimiento intrauterino, petequias y purpura (27). Otros signos menos comunes son los defectos dentales, particularmente tinción generalizada amarillenta de las piezas dentales. La neumonitis generalmente no es parte de la presentación clínica y, se ha calculado, ocurre en el 1% de los neonatos infectados (23). Los efectos irreversibles por la infección por CMV en el feto son asociados con daño al cerebro, ojos y oído. Las alteraciones al oído son el resultado más significativo de la infección congénita, aunque con frecuencia no se nota al nacimiento. Casi todos los neonatos quienes tienen síntomas de enfermedad congénita tienen daño neurológico o pérdida de la audición sensorineural (23). Las anomalías en el sistema nervioso central que se presentan en la infección congénita por CMV incluyen aplasia cerebelosa, encefalomalacia, microcefalia, microgiria, leucomalacia periventricular, calcificaciones, espongiosis del cerebro e hidrocefalia (23). En cuanto a su presentación clínica puede presentarse solo como un rash petequial en las primeras horas de vida o ictericia, con una elevación inexplicable de la bilirrubina directa. No es infrecuente que los neonatos manifiesten anoxia al momento del nacimiento, así como letargia, dificultad respiratoria, convulsiones, llanto o incremento del tono muscular. Los síntomas del sistema nervioso central pueden ocurrir en ausencia de los síntomas extraneurales, como hepatoesplenomegalia, ictericia y purpura (23). Las anomalías de laboratorio en infección congénita por CMV consisten en trombocitopenia, hiperbilirrubinemia, hemólisis y evasión de alaninotransferasa, así como un aumento de proteínas en el líquido cefalorraquídeo.

Es muy importante hacer notar que algunos de los signos y síntomas de infección congénita como la microcefalia, sordera, retraso mental y déficits motores pueden no ser aparentes durante el primer año de vida (23). Como se mencionó previamente, el 90% de las infecciones congénitas por CMV son asintomáticas. Sin embargo, hay evidencias derivadas de estudios prospectivos controlados que reportan que al menos 5% de esos niños pueden desarrollar una gran cantidad de anomalías como pérdida auditiva sensorineural, microcefalia, defectos motores, (displejia o cuadriplejia espástica), retardo mental, coriorrentinitis, defectos dentales y otros. Esas anomalías se aprecian en los primeros dos años (46, 47).

#### Manifestaciones de la enfermedad perinatal

Luego del contacto con CMV a través de secreciones maternas infectadas, el feto presenta un periodo de incubación de 4 a 12 semanas. La gran mayoría de los neonatos a término con infecciones perinatales permanecen asintomáticos, la infección en un neonato de pretermino es de mal pronóstico (ver adelante). La infección perinatal por CMV no parece tener efectos adversos en el crecimiento, funciones perceptuales desarrollo psicomotor (49).

La infección perinatal por CMV se ha relacionado con neumonitis en niños menores de 4 meses de edad, clínicamente y radiológicamente indistinguibles de otro tipo de neumonía afebril. Clínicamente cursan afebriles, con taquipnea, tos (a veces “coqueluchoide”), coriza, congestión nasal, dificultad respiratoria y datos de atrapamiento de aire en las radiografías de tórax (23). Los hallazgos de laboratorio incluyen leucocitosis de más de 12,000 por milímetro cúbico, eosinofilia absoluta y linfocitosis (23).

En los prematuros, la infección perinatal por CMV posee un alto riesgo (48). Yeager y Cols. Encontraron que prematuros de menos de 1500 gramos al nacimiento que adquirieron CMV por las secreciones de la madre, desarrollaron hepatoesplenomegalia y apariencia séptica con linfocitosis atípica, trombositopenia y anemia hemolítica. El curso es autolimitado en dos a tres semanas, sin embargo, la mortalidad puede ser de hasta 20% o más (49).

#### Manifestaciones en pacientes inmunosuprimidos

En trasplantados de órganos sólidos la infección y la enfermedad por CMV ocurren entre el segundo y sexto mes post-trasplante. Las manifestaciones inespecíficas pueden comenzar de manera insidiosa, con pródromos inespecíficos, como fiebre, malestar general, mialgias y anorexia. La única manifestación de infección por CMV puede ser fiebre prolongada. A nivel aparato respiratorio puede haber tos con dificultad respiratoria, puede progresar a través de los días. En el 30 a 50% de los receptores de órganos infectados puede haber hepatitis leve a moderada. En el sistema gastrointestinal pueden presentarse úlceras y hemorragias. A nivel del sistema nervioso central puede manifestarse como encefalitis y mielitis transversa. La manifestación más tardía de la infección por CMV es la coriorretinitis, que se presenta más de seis meses luego del trasplante y se presenta como visión borrosa bilateral y decremento de la visión (18).

Los estudios radiográficos de tórax son variables, la apariencia mas común es un infiltrado intersticial bajo, aunque hay presentaciones poco habituales, como un nódulo pulmonar solitario o una consolidación focal. Es común encontrar linfocitosis atípica, leucopenia y trombositopenia. En el paciente con cáncer, las manifestaciones son similares a las anteriores, aunque la frecuencia y mortalidad de la infección por CMV no es tan alta como en los trasplantados de órganos. Esto se debe a que los pacientes que están recibiendo quimioterapia inmunosupresora no están inmunosuprimidos por un periodo lo bastante prolongado como para tener complicaciones por reactivación de una infección (14). En los pacientes con SIDA, la clínica de la infección por CMV incluye retinitis, neumonitis, gastroenteritis, diarrea intratable, colangitis, encefalitis, mielitis y otras disfunciones de órganos (18)

## **Diagnóstico**

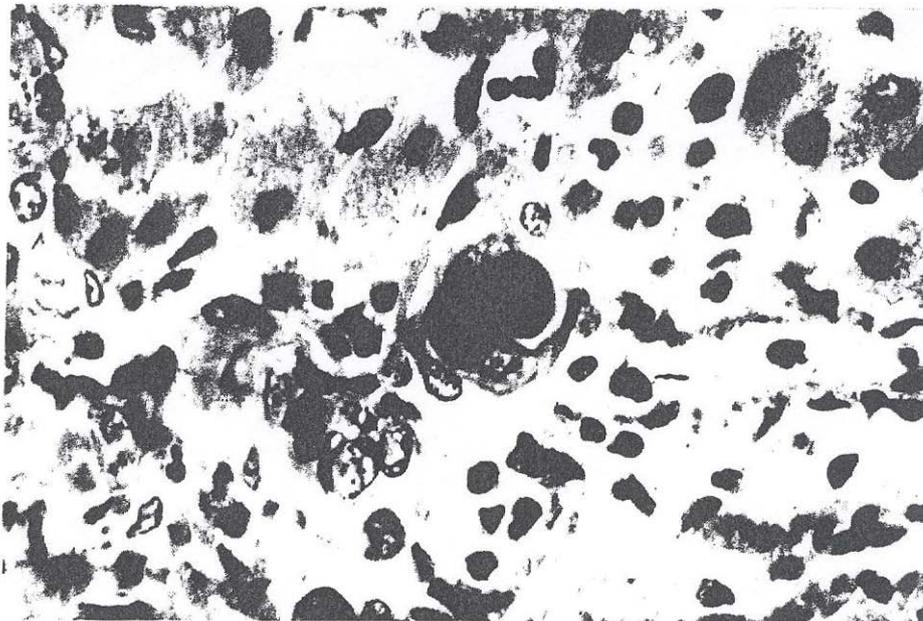
El diagnóstico de infección por CMV se puede realizar mediante estudios histopatológicos de biopsias de tejido infectado o mediante pruebas de diagnóstico que pueden identificar ya sea la presencia de virus o DNA viral (pruebas directas) o pruebas indirectas que detectan anticuerpos contra citomegalovirus.

### a) Diagnóstico histopatológico

Algunas células parasitadas por CMV presentan cambios morfológicos que se observa fácilmente en el microscopio de luz y con las tinciones habituales de hematoxilina-eosina. Las alteraciones histopatológicas para establecer el diagnóstico de CMV fueron escritas por Wyatt y colaboradores desde 1950 y son: a) presencia de inclusiones en el núcleo y en el citoplasma; b) gigantismo celular; c) presencia de una gran inclusión nuclear acidofila y metacromática que abarca prácticamente todo el núcleo y está rodeada por un halo claro; d) numerosas inclusiones intracitoplasmáticas, vasofílicas y de tamaño uniforme; e) localización principal en las células epiteliales (52). Estos cambios morfológicos, en las células infectadas por CMV son inconfundibles ya que no se observan en ningún otro proceso patológico. En términos generales, es muy fácil identificar estas inclusiones en cualquier tipo de células epiteliales, aunque también se pueden encontrar en tejidos no epiteliales como linfocitos y fibroblastos. En el encéfalo, las inclusiones se deben buscar en la zona periventricular, la ependimitis nodular y las microcalcificaciones periventriculares con frecuencia son secuelas de infección por CMV, por lo que su presencia, deberá alertar al observador sobre esta infección, y en caso de no encontrar las clasificaciones características, deberá utilizar otro método para su identificación. Alrededor de las células parasitadas, generalmente se observa infiltrado inflamatorio constituido por macrófagos, linfocitos, células plasmáticas y en ocasiones eosinófilos y leucocitos polimorfonucleares; en el tejido nervioso hay proliferación de células de la glía e incluso formación de nódulos gliales.

Es importante mencionar que no todas las células infectadas por el citomegalovirus presentan las típicas inclusiones, ya que su presencia es una manifestación tardía, aunque muy específica, de la infección. Para la demostración de CMV, en tejidos donde no se observan inclusiones con el microscopio de luz, se han empleado otros métodos como la microscopía electrónica, que es costosa, y los anticuerpos marcados con fluorescencia que tienen el inconveniente de requerir tejidos congelados. En los últimos años, se han utilizado técnicas de hibridación *in situ* y reacción de polimerasa en cadena para investigar la presencia de CMV en tejido nervioso de pacientes con disfunción cerebral y en biopsias pulmonares de pacientes con neumonitis, ya que en la biopsia pulmonar, por su tamaño, es difícil que se encuentren las inclusiones virales, sin embargo, estos métodos requieren de personal muy especializado y reactivos costosos por lo que solamente se realiza en centros hospitalarios muy especializados (53, 54).

A continuación se muestran las características inclusiones por CMV tal y como se identifican en un estudio histopatológico; se trata de un tejido hepático



b) Diagnostico por métodos directos e indirectos:

Para el diagnostico de infección por CMV se utilizan pruebas directas, que detectan la presencia del virus o de antígenos virales y pruebas indirectas que detectan anticuerpos antivirales (15) las pruebas para diagnostico de CMV se resumen en la siguiente tabla:

Pruebas directas:

- Aislamiento viral (cultivo)
- Detección del antígeno viral (con anticuerpos monoclonales, inmunofluorescencia).
- Hibridación ácido nucleico (pruebas de DNA).
- Amplificación de DNA (reacción en cadena de la polimerasa).

Pruebas indirectas: (serología)

- Fijación del complemento
- ELISAs IgG e IgM
- Aglutinación en látex.
- Anticuerpos neutralizantes.
- Anticuerpos para antígenos específicos.

## Pruebas directas para la detección de CMV

### Cultivo

El aislamiento del virus en cultivo celular es el estándar de oro para el diagnóstico de CMV. El virus puede ser aislado de tejidos usando líneas celulares de fibroblastos. Las muestras que contienen un alto título de CMV pueden producir un efecto citopático en células en menos de una semana, pero algunas muestras pueden requerir hasta 6 semanas. CMV puede ser aislado de una variedad de muestras, incluyendo saliva, orina, leche materna, semen, heces, secreciones cervicovaginales, leucocitos y tejidos de biopsia y autopsia. Todas las muestras, (excepto la sangre que se conserva a temperatura ambiente deben mantenerse a 5 ° C (en hielo o refrigerador) antes de ser procesadas. El proceso e inoculación de las muestras en los cultivos tisulares debe realizarse tan pronto como sea posible, pocas horas, para que se lleve a cabo un aislamiento adecuado (45). Una vez inoculadas las células se procede a revisar el efecto citopático con microscopía de luz. El efecto citopático CMV es confirmado por tinción de hematoxilina-eosina o por inmunofluorescencia con anticuerpos monoclonales y policlonales (23). Aunque el aislamiento del virus indica que la infección está presente, no necesariamente confirma una etiología relacionada con la enfermedad y se requiere interpretación del resultado en el contexto clínico del paciente (45).

### Detección de antígeno viral

Una adaptación del cultivo de tejidos es el ensayo llamado "Shell dial". En este método, se forma una monocapa de células susceptibles en un cubreobjetos que está colocado en el fondo de un dial; estos diales se inoculan con la muestra problema y se centrifugan. En 24 horas, si hubo infección, se pueden detectar los antígenos tempranos virales utilizando anticuerpos monoclonales que son a su vez detectados por un segundo anticuerpo marcado con fluoresceína. Este método es complementario al cultivo, y proporciona información en menor tiempo que al primero.

### Detección de ácido nucleico viral

El DNA de CMV puede ser detectado en muestras clínicas utilizando sondas subgenómicas clonadas que pueden ser marcadas radioactivamente o enzimáticamente. Existen una gran variedad de técnicas de hibridación que pueden ocuparse con fin diagnóstico. La amplificación de DNA (también llamado reacción en cadena de la polimerasa) también se ha aplicado para el diagnóstico de infección por CMV en neonatos, pacientes con SIDA y receptores de trasplantes. La exquisita sensibilidad de esta prueba, es, sin embargo, su mayor

desventaja y se requieren de estudios a futuro para aclarar el significado clínico de una detección de ácido nucleico viral por reacción en cadena de la polimerasa (56,57).

#### Pruebas indirectas para detección de CMV

Los anticuerpos IgM e IgG contra CMV pueden ser detectados por diversos métodos, como pruebas de fijación del complemento, inhibición de la hemaglutinación, inmunofluorescencia, ensayo inmunoenzimático (ELISA) y neutralización. El ELISA y las pruebas de fijación del complemento son las pruebas más utilizadas. La presencia de anticuerpos IgG contra CMV en una muestra de suero implica que el paciente está infectado con CMV, sin embargo no diferencia una infección activa de una latente. Una determinación negativa es una buena evidencia de que no hay infección por CMV porque los anticuerpos permanecen toda la vida luego de la infección, sin embargo, los pacientes gravemente inmunosuprimidos como los postransplantados de médula ósea pueden tener poca habilidad para producir anticuerpos permanentes y ser seronegativos aun teniendo infección por CMV (45). Los anticuerpos IgM específicos contra CMV en general indican infección activa y primaria con este virus; sin embargo, no necesariamente indican que el CMV es responsable de la enfermedad del paciente. La presencia de anticuerpos IgM contra CMV generalmente implica una infección primaria por CMV hasta 3 y 6 meses después de realizada la prueba (45). Por otra parte, un incremento de 4 veces o más en el título de anticuerpos IgM contra CMV en dos muestras pareadas tomadas con un intervalo de tiempo razonable (tres semanas), pueden hablar de infección por CMV o recurrencia.

#### Definición de diagnóstico en diversas situaciones

##### Infección congénita:

La definición de infección congénita por CMV consiste en el aislamiento del mismo durante las primeras 3 semanas de vida. La detección de inclusiones nucleares en las células del epitelio renal del sedimento urinario de una muestra colectada durante las primeras tres semanas de vida implica la presencia de infección congénita. La ausencia de anticuerpos IgG contra CMV en la sangre del cordón excluye la infección congénita, pero su presencia puede implicar transferencia pasiva de la madre o indicar infección congénita. Se pueden obtener muestras seriadas de suero de estos pacientes al mes, tres meses y seis meses de edad. Si los niveles de IgG contra CMV declinan en los primeros meses de vida, se excluye la infección congénita, sin embargo, los anticuerpos IgG contra CMV persisten. Durante los primeros meses de vida el niño se considera infectado congénita o perinatalmente (45). La presencia de anticuerpos IgM en la sangre del cordón puede indicar infección congénita por CMV, sin embargo, se deben tomar en cuenta los resultados falsos positivos.

### Infección perinatal

El diagnóstico de infección perinatal se establece por un cultivo vira negativo al nacimiento, un cultivo positivo a las 8 a 16 semanas de vida y la persistencia de anticuerpos IgG contra CMV. El diagnóstico de infección primaria postnatal se hace por una seroconversión IgG contra CMV y la presencia de anticuerpos IgM contra CMV (45)

### Infección adquirida por transfusión

La evidencia clínica por laboratorio de infección adquirida por CMV luego de una transfusión generalmente ocurre de 2 a 12 semanas luego de la trasfusión de paquete eritrocitario, concentrados de leucocitos o plaquetas de un donador CMV-seropositivo. Se documenta si hay una seroconversión de transfusión a postransfusión y por detección de excreción viral (45).

### Infecciones en el paciente inmunocomprometido

Es frecuente que pacientes inmunocomprometidos tengan excreciones CMV, pero esto no indica necesariamente que este virus sea responsable de las manifestaciones clínicas, esto hace necesaria la detección de infección viral en el órgano o sistema que se presume enfermo. Por ejemplo, en general se acepta que la presencia de inclusiones nucleares características en células de lavados broncoalveolares o tejidos de biopsia de hígado, pulmón, tracto digestivo u otros órganos implica enfermedad clínica debida a CMV. La neumonitis intersticial debida a CMV es mejor documentada por una muestra de biopsia pulmonar que muestre evidencia de infección por CMV (cultivo viral, y características anatomopatológicas). Sin embargo, estudios recientes muestran que la detección de antígeno de CMV en células infectadas de lavados broncoalveolares por inmunofluorescencia, hibridación de DNA in situ, citología o cultivo viral correlaciona con los resultados de biopsia pulmonar (58).

## Tratamiento

### Antivirales

El ganciclovir previamente llamado 9-(1,3-dihidroxi-2-propoxymethyl) guanina fue el primer antiviral autorizado por la FDA específicamente para el tratamiento de infecciones por CMV en adultos. El ganciclovir es un nucleótido acíclico sintético, análogo de la guanina, cuya estructura es similar al aciclovir y tiene actividad in vitro contra todos los herpesvirus humanos.

Cuando ganciclovir penetra en las células infectadas se transforma en ganciclovir-5-trifosfato; que es la forma activa del fármaco que compite contra el deoxiguanosil trifosfato en su incorporación al DNA y la DNA polimerasa viral. El ganciclovir es viroestático, suprime la infección activa por CMV pero no la cura. El fármaco está indicado para el tratamiento de retinitis por CMV en pacientes inmunocomprometidos y también puede ser efectivo para el tratamiento de colitis, esofagitis, hepatitis y meningoencefalitis (59, 60, 61). También ha probado ser útil en la neumonitis en pacientes con SIDA y receptores de trasplantes. La experiencia publicada acerca del uso de ganciclovir en niños es limitada, pero los datos sugieren que la toxicidad es similar tanto en niños como en adultos (62). Por la significativa morbilidad y mortalidad asociada con la infección sintomática congénita se están llevando a cabo protocolos de estudio para establecer el papel del ganciclovir en este tipo de infecciones (63).

El tratamiento con ganciclovir se divide en dos fases. Inducción y mantenimiento. La dosis de inducción es de 5 mg/kg por dosis intravenosa dos veces al día por dos a tres semanas; la del mantenimiento es de 5 mg/kg por día dado 5 a 7 días por semana. Si a pesar de la dosis de mantenimiento la enfermedad no mejora o progresa debe intentarse otro ciclo de inducción (63). La respuesta al tratamiento se debe monitorizar clínica y virológicamente. Al iniciar el tratamiento se debe tomar un cultivo de sangre y de orina para CMV y se debe repetir semanalmente durante inducción y mantenimiento para ver el efecto antiviral. Se han reportado cepas de CMV resistentes a ganciclovir, especialmente en población inmunosuprimida, por lo que esto debe tomarse en cuenta en pacientes que no responden al tratamiento. Dado que la cepa se excreta por vía renal se debe ajustar dosis de acuerdo a la depuración de creatinina. Asimismo, debido a su efecto mielotóxico, debe usarse con extrema precaución en pacientes con antecedentes de administración de drogas mielotóxicas pasado o presente, incluyendo zidovudina. Diario o cada tercer día se debe realizar una biometría hemática completa con cuenta de plaquetas y si cae a más del 50% la cuenta celular (o la cifra absoluta de neutrófilos cae a menos de 500 o cuenta plaquetaria a menos de 25000) la droga debe ser suspendida (63) el ganciclovir incluye neutropenia que debe ser reversible a los 5 a 7 días luego de la suspensión del tratamiento (63).

El foscarnet (fosfonoformato trisódico) es una droga en investigación que inhibe la DNA polimerasa de los herpesvirus, incluyendo al CMV. Su disponibilidad al administrarse por vía

oral es pobre, pero al administrarse intravenoso, y los niveles plasmático se elevan hasta inhibir la mayoría de las cepas de CMV (63). No hay estudios sobre la farmacocinética y eficacia de foscarnet en niños al igual que ganciclovir se debe ajustar dosis de acuerdo a depuración de creatinina, pero a diferencia de este no es mielotóxico. Promete ser una droga a considerar en el tratamiento de infección por CMV (57).

#### Terapia combinada

La combinación de ganciclovir con gammaglobulina o globulina hiperinmune para CMV en receptores de trasplante de médula ósea con neumonitis ha demostrado incrementar la supervivencia comparado con controles tratados históricamente. Esta combinación puede prevenir la replicación activa del virus (ganciclovir) al tiempo que acrecienta la respuesta inmune a los antígenos expresados en las células infectadas (inmunoglobulina) sin embargo, los diferentes métodos de diagnóstico de neumonitis por CMV, duración de la enfermedad y regímenes de tratamiento entre los sujetos estudiados hacen que la interpretación de esos estudios sea difícil (65). La combinación de altas dosis corticoesteroides y ganciclovir aparentemente no mejoran la supervivencia en trasplantados de médula ósea con neumonitis (65). Otro régimen de terapia combinada que se encuentra en investigación es ganciclovir con factores de crecimiento hematopoyético para disminuir la toxicidad molecular. Terapias combinadas que no han probado eficacia son vidarabina con interferón y aciclovir con interferón (45).

## **Prevención**

### Vacuna contra CMV

Otra propuesta para prevenir enfermedad por CMV es la inmunización activa con una vacuna. La mujer embarazada y sus fetos, así como los receptores de trasplantes pueden beneficiarse gradualmente si se tiene a disposición una vacuna, la vacuna ideal debe ser efectiva, segura, inmunogénica y de bajo costo. Debe prevenir la infección primaria sin causar infección crónica persistente. En 1957, Plotkin y asociados (70) caracterizaron y reportaron una vacuna hecha con cepa Towne 125 atenuada; esta cepa originalmente se aisló de la orina de un niño de nombre Towne infectado congénitamente. Desde entonces, alrededor de 500 sujetos, incluyendo trasplantados renales y sujetos sanos han recibido voluntariamente la vacuna en investigación Towne 125. La vacunación con Towne 125 es atenuada y relativamente segura e induce inmunidad humoral y celular tanto en sujetos sanos como inmunocomprometidos. Las investigaciones continúan explorando la existencia de vacunas alternativas por ingeniería genética basadas en glucoproteínas de la superficie del virus (71).

**JUSTIFICACION:**

Debido a que la infección por citomegalovirus es la infección congénita mas frecuente y es causa de enfermedad grave en pacientes inmunocomprometidos, consideramos de suma importancia realizar una revisión retrospectiva de los casos pediátricos de infección por CMV que fallecieron en la ultima década en nuestro hospital, para conocer el impacto que tiene CMV en la mortalidad de la población infantil que acude al Hospital infantil de México Federico Gómez, describir factores predisponentes ya descritos en la literatura para desarrollo de enfermedad por CMV en este grupo de pacientes y causas de muerte.

**OBJETIVOS:**

En el grupo de estudio:

- a) Identificar los factores predisponentes ya descritos en la literatura para el desarrollo de la enfermedad por CMV
- b) Describir las manifestaciones clínicas y las causas de muerte en relación a los hallazgos histopatológicos

**MATERIAL Y METODOS:**

Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo, a una serie de casos, par lo cual, se revisaron todas las autopsias realizadas en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en un periodo de 10 años, comprendido entre el 1° de Enero de 1980 y 31 de Diciembre de 1989. Se incluyeron en el estudio aquellos casos con CMVB en uno o más órganos. Se revisaron además, los expedientes clínicos de todos los casos para relacionar el hallazgo de infección por CMV en un órgano relacionado con las posibles manifestaciones clínica. Se determinó existencia de infección por CMV si presentaba las siguientes características en el estudio histopatológico: a) gigantismo celular. B) inclusión intracelular de gran tamaño, granular, acidofilia o metacromática, rodeada de un halo pálido y c) inclusiones citoplásmicas numerosas, esféricas y vasofilas, de 2 a 4 micras. Para el análisis se tomaron en cuenta las siguientes definiciones operacionales:

**INFECCIÓN CONGENITA POR CMV:** neonato infectado por CMV que fallece antes de los 21 días de vida, y o lactante menor de dos meses de edad, con datos histopatológicos de infección por CMV en uno o más órganos que a la revisión de datos clínicos presente estigmas de síndrome de TORCH (ictericia, hepatoesplenomegalia, microcefalia, coriorrentitis, calcificaciones en el SNC, petequias), siempre y cuando se halla excluido en el estudio posmortem la participación de otro patógeno dentro de los causantes este síndrome.

**INFECCIÓN PROBABLEMENTE POSTNATAL:**

Todas las ocasiones en que se identifico infección por CMV y que las manifestaciones clínicas de enfermedad por este virus se presentaron después del mes de vida o que fueran asintomáticos y murieran luego del primer mes de vida.

**ENFERMEDAD POR CMV:** presencia de infección por CMV en ausencia de manifestaciones clínicas.

**MUERTE ATRIBUIBLE A CMV:**

- a) Solo por CMV: paciente con infección por CMV en uno o más órganos vitales, con manifestaciones clínicas graves y fatales sin que se presentara algún otro patógeno o causa como responsable del cuadro clínico.
- b) Por coinfeccion: si además de la infección por CMV en algún órgano se documento infección por otros patógenos por cultivo y o estudio histopatológico y que haya contribuido al cuadro clínico y a la causa de la muerte.

**MUERTE NO ATRIBUIBLE A CMV:** Pacientes infectados, asintomáticos en los que se pudo identificar plenamente otra causa de muerte.

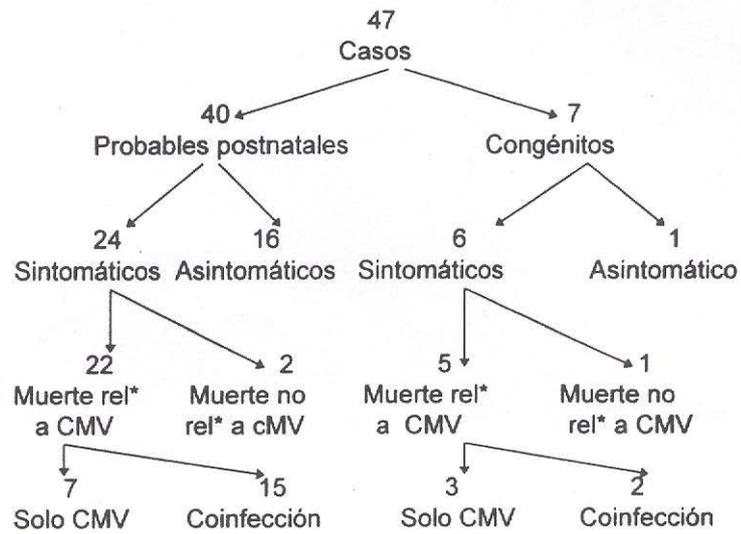
Para el análisis estadístico, se utilizó el test exacto de Fisher.

## RESULTADOS

En el periodo de estudio, se realizaron 1610 autopsias en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. De ellas se incluyeron en el estudio aquellos casos de infección por CMV que sumaron un total de 47 casos. De acuerdo a las definiciones operacionales se identificaron 40 de adquisición probablemente posnatal y 7 casos congénitos. De los 40 casos posnatales, 24 presentaron enfermedad por CMV y 16 fueron asintomáticos y, de los 7 congénitos, 6 presentaron manifestaciones de la enfermedad y un solo caso fue asintomático.

Un panorama general del total de los casos se muestra en la figura 1. Los datos demográficos que presentan la edad y sexo de los casos incluidos se muestran en el cuadro 1. Los factores predisponentes ya descritos en la literatura para desarrollo de enfermedad se presentaron en el grupo de enfermos por CMV solo en 5, y hubo casos con factores predisponentes que no desarrollaron enfermedad por CMV, estos datos se muestran en el cuadro 2. Las manifestaciones clínicas, de acuerdo a los órganos afectados por CMV se dividieron en dos grandes grupos, uno en donde el cuadro clínico responde a infección por solo CMV y otro en que hubo participación por coinfección con otros patógenos, en donde las manifestaciones clínicas pudieron deberse a uno o a otro patógeno o a ambos. Se dividieron las manifestaciones de acuerdo a casos probablemente posnatales y casos congénitos, las manifestaciones clínicas de acuerdo a órganos afectados para los casos probablemente posnatales se muestran en el cuadro 3. En los casos congénitos, también el órgano que presentó más manifestaciones clínicas fue el pulmón, seguido de hígado y riñón. Estos datos con las manifestaciones clínicas específicas de acuerdo a órgano afectado se muestran en el cuadro 4. Los bacilos gram negativos fueron los gérmenes comúnmente involucrados en los casos de coinfección, tanto para el grupo congénito como probablemente posnatal, como puede observarse en la tabla 1. Del total de los casos, se atribuyó muerte a CMV en 10 (21%) y asociado a otro patógeno en 14 (29%) las causas más frecuentes de muerte fueron respiratorias para el grupo que falleció por CMV y relacionadas con complicaciones sepsis en el grupo de coinfección; esta información se encuentra representada en la gráfica 1. Los órganos infectados por CMV que se presentaron en los casos que murieron por CMV. Con resultados de p estadísticamente significativa se muestran en el cuadro 5

**Panorama general de casos de infección por CMV detectados por autopsia.**



\*relacionada

**Datos demográficos del total de casos  
(distribución por edad\* y sexo)**

EDAD	TOTAL	NIÑOS	NIÑAS
0 a 28 días	4	3 (6.3%)	1 (2.1%)
29 días a < 3 meses	15	10 (21.2%)	5 (10.6%)
3 meses a < de 6 meses	10	4 (8.5%)	6 (12.7%)
6 meses a < 1 año	8	4 (8.5%)	4 (8.5%)
1 año a < 6 años	7	3 (6.3%)	4 (8.5%)
Mayores de 6 años	3	2 (4.2%)	1 (2.1%)
<b>TOTAL</b>	<b>47</b>	<b>26 (54.8%)</b>	<b>21 (45.1%)</b>

Cuadro 1

**Factores predisponentes para enfermedad por CMV  
(casos probablemente postnatales)**

Enfermos por CMV (n=24)		No enfermos por CMV (n=16)	
artritis reumatoide	1	lupus eritematoso	1
linfoma no Hodgking	1	leucemia	1
SIDA	2	transplantado renal	1
prematurez	1	desnutrición	14
desnutrición	17		

Cuadro 2

**Organos afectados por CMV y manifestaciones clínicas  
(casos probablemente postnatales)**

n=24

Organo	No	Solo CMV		Coinfección	
		Cuadro clínico	Sin síntomas	Cuadro clínico	Sin síntomas
Pulmón	24	Neumonía Coqueluche Ambos	4 3 0 2	Neumonía Coqueluche Neumonía y H.* pulmonar	12 2 0 1
Riñón	12	Aumento de azoados	3 3		0 6
Hígado	8	Ictericia y alt. PFH Hepatome- galia	3 0 1	Alt. PFH.	2 2
Colon	3	Diarrea	2 1		0 0
Laringe	2	Disfonía	1 1		0 0

H\* Hemorragia

Cuadro 3

**Organos afectados por CMV y manifestaciones clinicas  
(Casos congénitos) n=7**

Organo	No.	Solo CMV		Coinfección	
		Cuadro clínico	Sin síntomas	Cuadro clínico	Sin síntomas
Pulmón	5	Hemorragia pulmonar Neumonía	2 1	0	Neumonía 1 1
Higado	5	Hepatomegalia y alt. PFH	1	2	Hepatomegalia y alt. PFH 2 0
Riñón	5	Aumento de azoados	3	0	0 2
S.N.C.	4	Microcefalia	1	3	0 0
Colon	2	Diarrea	1	0	Diarrea 1 0

Cuadro 4

### Patógenos involucrados en casos de coinfección

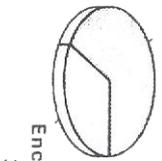
Adquisición CMV	Patógeno
Congénito	Enterobacter sp. (2)
Probable postnatal	P. aeruginosa (4)
	Enterobacter sp. (4)
	Escherichia coli (3)
	Haemophilus influenzae (1)
	Klebsiella pneumoniae (1)
	Salmonella sp. (1)
	Legionella pneumophila (1)
	Cándida albicans (1)
	Enterococcus sp. (1)

\* Dos casos tuvieron más de un patógeno aislado.

Tabla 1

## Muerte por CMV Causas directas de muerte

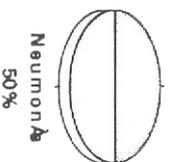
Hemorragia pulmonar  
67%



Encefalitis  
33%

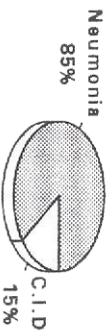
**CMV cong nito**  
M \* solo por CMV (n = 3)

Hemorragia pulmonar  
50%



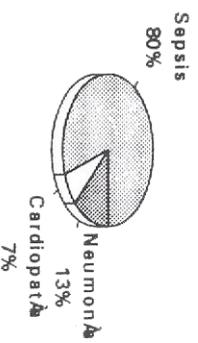
Neumonía  
50%

**CMV cong nito**  
M \* por coinfección (n = 2)



**CMV pbe. postnatal**  
M \* solo por CMV (n = 7)

M \* muerte



**CMV pbe. postnatal**  
M \* por coinfección (n = 15).

**Organos afectados por CMV en relación a causa de muerte**

Organo	Mueren por CMV (n=10)		No mueren por CMV (n=17)		p=
	Sí	No	Sí	No	
Pulmón	10	0	9	8	0.001
Riñón	6	4	2	15	0.002
Hígado	6	4	0	17	0.007
S.N.C.	3	7	0	17	0.004
Pancreas	5	5	0	17	0.03
Laringe	3	7	0	17	0.04

\* resto de órganos con valor de p no significativo

Cuadro 5

## DISCUSIÓN:

Durante el periodo de estudio de incidencia de infección por CMV fue de 2.9% por cien autopsias. La distribución para ambos sexos fue similar. Un 40% de los casos fueron menores a 3 meses y 79% menores de un año al fallecimiento; esto probablemente refleja el hecho de que aproximadamente el 70% de las autopsias realizadas en nuestro hospital se realizan en menores de 1 año.

De los casos probablemente posnatales, se detectó enfermedad por CMV en 24 (60%) y en 16 (40%) no tuvieron síntomas. De los 24 casos con manifestaciones clínicas, solo en 5 se detectaron factores predisponentes ya descritos en la literatura por desarrollo de enfermedad por CMV. Es interesante hacer notar que la presencia de estos factores en el grupo asintomático se presentó con frecuencia similar, ya que la desnutrición compromete el sistema inmune; se analizó el papel de esta para el desarrollo de enfermedad por CMV. Se encontró que la frecuencia de desnutrición fue similar para ambos grupos. En los 24 casos de enfermedad por CMV el órgano afectado con mayor frecuencia fue el pulmón y se manifestó clínicamente en todos los casos. La neumonía como manifestación de infección por CMV se presentó más frecuentemente cuando había coinfección que cuando solo se tenía a CMV como patógeno, ( $p=0.004$ ). También se infectaron con frecuencia el riñón (12 casos) y el hígado (8 casos) y fueron sintomáticos el 25% y el 50% respectivamente, sin embargo por la naturaleza del estudio cabe aclarar que no todos los casos tenían estudios de funcionamiento hepático y renal.

En lo que respecta a los casos congénitos, la presentación de 6 de ellos fue como síndrome de TORCH.

El pulmón fue de los órganos que con mayor frecuencia se afectaron y la mayoría tuvo manifestaciones clínicas; esto contrasta con lo reportado en la literatura, ya que la sintomatología pulmonar es un hallazgo poco frecuente en la infección congénita por CMV (menos del 1%). La alta frecuencia de infección podría sugerir que es de mal pronóstico. En el sistema nervioso central hubo afección por CMV en 4 casos aunque solo uno presentó microcefalia; en tres casos se encontraron calcificaciones en el estudio posmortem que no fueron detectadas en vida, lo que resalta la importancia de estudios de gabinete cuando se sospecha de infección por CMV.

En general, los órganos afectados por MCV que no dieron síntomas fueron corazón, glándula salival, tiroides, páncreas, vaso y tubo digestivo alto.

Del total de los casos se atribuyó muerte a CMV en 10 (21%). Al comparar los órganos infectados con el grupo que falleció solo por CMV con el grupo que no participó en la muerte se encontró que fue más frecuente la afección del pulmón, riñón, hígado, SNC y páncreas en el primer grupo comparado con el segundo, lo que podría indicar que la infección en estos órganos es un factor relacionado con mal pronóstico en infección por CMV

## **CONCLUSIONES**

No se detectaron factores predisponentes para el desarrollo de enfermedad por CMV en la mayoría de los casos sintomáticos, esto probablemente refleja la naturaleza retrospectiva del estudio, sin embargo, invita a la realización de estudios prospectivos al respecto. La desnutrición no parece ser un factor predisponente para el desarrollo de la enfermedad por CMV. El pulmón es el órgano mas afectado y el que presenta síntomas con mayor frecuencia.

El conocimiento de las manifestaciones clínicas de la enfermedad por CMV es importante para tomar en cuenta a este virus dentro de los diagnósticos diferenciales de cuadros similares aun en niños sin factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad.

**BIBLIOGRAFIA:**

1. Ribbert, H Ueber Proozooantige Zellen In der Niere eines syphilitischer neugeborenen und in der parotis von kindem. Zentrabl allg pathos 1904; 945-8
2. Jesionek and Kiolemenoglu. Uber einen befound von protoenartigen Gebilden in den organen eines hereditarleustiochen fotus. Muench. Med wochenschr 1904;51:1904-07.
3. Lowenstein C, Ueber protozoenartigen gebilden inden organen von dindem. Zentralb Allg Pathol, 1907; 18:513-18.
4. Good Pasture E and Talbot FB. Concerning the nature of "protozoan-like" sells in certain lesions of infancy. Am J Dis Child 1921;21:415:25.
5. Smith M Grand VF. Inclusion disease or generalized salivary gland virus infection. Arch Pathol 1950;50:862
6. Worth WA and Howard HL. New features of inclusion disease of infancy Am J Pathol 1950 26:17.
7. Wyatt JP Saxton J, Lee RS and Pinkerton H. Generalized cytomegalic inclusion disease. J pediatr 1950; 36;271.
8. Smith MG. Propagation of salivary gland virus of the man in tissue culture. Proc Soc Exp Biol Med 1954; 86:435-40.
9. Smith MG Propagation in tissue cultures of a cytopathogenic virus from human salivary gland virus disease. Proc Soc Exp Biol Med 1956;92:424-30.
10. Rowe WP, Hartley JW, Waterman S, y col. Cytopathogenic agent resembling salivary gland virus recovered form tissue cultures of human adenoids. Proc Soc Exp Biol Med 1956;92: 418-24.
11. Weller TH Macauley JC, Craig JM y cols. Isolation of intranuclear inclusion-producing agents from infants with illness resembling cytomegalic inclusion disease. Proc Soc Exp Biol Med 1957;94:4:12.
12. Weller TH, Hanshaw JB and Scott DE. Serologic differentiation of viruses responsible for cytomegalic inclusion disease. Virology 1960 130-2.
13. Beccroft DMO. Prenatal Cytomegalovirus infection: epidemiology, pathology and pathogenesis. Perspect Pediatr Pathol 1981;6:203-41.
14. Ho, M. Cytomegalovirus. En Mandell GL, Douglas RG and Bennet JE. Principles and practice of infectious diseases 4th ed New York: Churchill Livingstone, vol II 1990.
15. Snyderman DR. Rubin RH, Werner BG. New developments in cytomegalovirus: prevention and management. Am J Kids Dis 1993; 21:217-228

16. Ho M, Cytomegalovirus: biology and infection. New York: Plenum 1991.
17. Gerthz RC. Human cytomegalovirus: Biology and clinical perspectives. *Adv in pediatr.* 1991; 38:203-21
18. Mustafa M. Cytomegalovirus infection and disease in the immunocompromised host. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:249:59
19. Huang ES, Huany SM, Tegmeier GE y cols Cytomegalovirus genetic variation in genomes. *Ann N.Y. Acad Sci* 1980; 354: 332-346.
20. Waner JL and Weller TH. Analysis of antigenic diversity among human Cytomegalovirus by kinetic neutralization. *Infect Immun* 1978: 21:151:57
21. Pereira L, Hoffman M and Cremer N. Electroforetic analysis of polypeptides immune precipitated from cytomegalovirus infected cell extracts by human sera. *Infect Immun* 1982; 36:933-42.
22. Nowak B, Sullivan C, Simow P. Characterization of monoclonal antibodies and polyclonal immune sera directed against human cytomegalovirus virion proteins. *Virology* 1984;132:325-38
23. Stagno S. Cytomegalovirus. En: Remington JS and Klein JO. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant* 7rd ed. W:B: Saunders Company, 1990.
24. Stagno Pass RF, Dworsky ME y cols. Congenital and Perinatal cytomegalovirus infections. *Semin Perinatol* 1983, 7:31-42.
25. Stagno S., Volanskis S, Britt WJ y cols Specific cell mediated immunity and the natural history of congenital infection of cytomegalovirus. *J Infect Dis* 1983; 148:953-61
26. Griffiths PD, and Grundy JE. Molecular biology and immunology of cytomegalovirus. *Biochem J.* 241: 313-324.
27. Grundy JE. Virologic and pathogenic aspects of cytomegalovirus infections. *Rev Invest Dis* 1990 12S:711-15.
28. Rubin RH. Impact of cytomegalovirus infection on organ transplant recipients. *Rev Infect Dis* 1990 12S:711-19.
29. Chou S. Acquisition of donor strains of cytomegalovirus by renal transplants recipients. *New Engl J. Med* 1986: 314:1418:23
30. Chou S. Neutralizing antibody responses to reinfecting strains of cytomegalovirus in transplant recipients. *J Inf Dis* 1989; 160:16-21.
31. Weller TH, The cytomegalovirus ubiquitous agents with protean clinical manifestations. *N Eng J Med* 1971; 285:203-14.
32. Krech U. Complement-fixing antibodies against cytomegalovirus in different parts of the world *Bull WHO* 1972; 49: 103-6.

33. – Griffiths Pd, Baboonian C. A prospective study of primary cytomegalovirus infection during pregnancy: final report. *Br J Ob Gyn* 1984; 92:307
34. – Yow Md, Williams DW, Leeds LJ y cols. Epidemiologic characteristics of cytomegalovirus infection in mothers and their infants. *Am J Ob Gyn* 1988:1581189
35. – Hanshaw MB, Cytomegalovirus infections *Pediatr in rev* 1995;16:43:48
36. – Embil JA, Ozere RJ, Haldone EV. Congenital cytomegalovirus infection in two siblings' consecutive pregnancies. *J pediatr* 1970;77:417-21
37. – Stagno S. y cols Maternal cytomegalovirus infection and perinatal transmission. *Clin Obstet ynecol* 1982;25:570
38. – Viana
39. – Chretien JH, McGinnis CG, Muller E. Venereal causes of cytomegalovirus mononucleosis *JAMA* 1977; 238:1644-5
40. – Jordan MC, Rosseau WE, Noble GR, Stewart JA. Association of cervical cytomegalovirus with venereal disease. *N Engl J Med* 1973; 288:932-4
41. – Drew WL, Mintz L, Minner RC, Sands M, y cols. Prevalence of cytomegalovirus infection in homosexual man *J Infect Dis* 1981; 143: 188-92
42. – Ho M Epidemiology of cytomegalovirus infections. *Rev Infect dis* 1990 12S7: 701-10
43. – Yeayer AS, Grumet FC, Halfleigh EB, Arvin AM y cols Prevention of transfusion acquired cytomegalovirus infection in newborns infants. *J Pediatr* 1981;98:261-7
44. – Alford C, Stagno S, Pass R, Britt W. Congenital and perinatal cytomegalovirus infections *Rev Infect Dis* 1990; 12 S-7
45. – Demmler GL. Cytomegalovirus. En: Patrick C, *Infections in immunocompromised infant and children* 1st. ed, Churchill, Livingstone. 1992.
46. – Reynolds DW, Stagno S, Stubbs KG y cols Unapparent congenital Cytomegalovirus infections with elevated cord IgM levels causal relationship with auditory and mental deficiency. *N Engl J Med* 1974; 290:291-296
47. – Kummar ML Nawkervious GA, Gold E, Unapparent congenital cytomegalovirus infection a follow-up study. *N Engl J Med* 1973;288:1370-77
48. – Pairany SG, Yeayer AS, Hasford DH y cols Sequelae of acquired cytomegalovirus infection in premature and sick term infants. *J Pediatr* 1985; 107:451-56
49. – Yeayer AS, Palumbo PL, Malachowsen N y cols. Sequelae of maternally derived Cytomegalovirus infections in premature infants. *Pediatrics*; 1983: 103:918-22.
50. – Evans AS. Infectious mononucleosis and related syndromes. *Am J Med Sci* 1978; 276:325-39

51. – Naraqui S. Cytomegaloviruses. En: Belshe RB Textbook of human virology 2<sup>nd</sup> ed Mosby Year Book 1991.
52. – Wyatt JP, Saxton J, Lee RS, Pinkerton H. Generalized cytomegalic inclusion disease J. Pediatr 1950; 36: 271-294.
53. – Power C, Puland SD, Kassim KN, Kauffman JC, Rice GP. Encephalopathy in liver transplantation, neuropathology and Cytomegalovirus infection Can J Neurol Sci 1990;17:378-381 1456+990
54. - Myerson D, Hackman RC, Myers JD Diagnosis of Cytomegalovirus pneumonia by in situ hybridization. J Infect Dis 1984; 150:271-77
55. - Stagnos S, Britt WJ, Pass RF, Cytomegalovirus En: Schmidt NJ, Emmerson RW. Diagnostic procedures for viral rickettsial and chlamydial infections 6<sup>th</sup> ed Am Public health Assoc, Washington, 1989
56. - Spector SA, Pector DH. The use of DNA probes in studies of human Cytomegalovirus. Clin Chem 1985;31:1514.
57. – Buffone GL, Schimber CM, Demmier GJ. Detection of CMV in urine by using nonisotopic DNA hybridization J Infect Dis 1981;54:163
58. – Gleaves CA, Myerson D, Bowden RA y cols. Direct detection of cytomegalovirus from bronchoalveolar lavage samples by using a rapid in situ DNA hybridization assay. J Clin Microbiol 1989; 27:2429
59. – Felsenstein E, D'Amico DJ, Hirsch MS Treatment of cytomegalovirus retinitis with 9-(2-hidroxi-l- (hydroximethyl) ethoximethyl) guanine. Ann Intern Med 1985;103 377-80.
60. - Jacobson, MA and Mills J. Serious cytomegalovirus disease in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Ann Intern Med 1988; 108: 585-94
61. – Lim W, Kah E, Grupt A. y cols. Treatment of cytomegalovirus enterocolitis with ciclovir in an infant with acquired immunodeficiency syndrome. Pediatr Infect Dis 1988;7:354:57.
62. - Gudnason T, belani KK y Balfour HH. Ganciclovir treatment of cytomegalovirus disease in immunocompromised children. Pediatr Infect Dis 1989;8:436-45
63. – Demmier GL. Infecciones adquiridas por citomegalovirus En: Feigin RD Cherry JD Tratado de infecciones en pediatría 1<sup>a</sup> ed. Interamericana 1992: 1700-16
64. - Reed EC, Bowden RA Dandliker PS y Cols. Treatment of citomegalovirus pneumonia with ganciclovir and intravenous citomegalovirus immune globulin in patients with bow marrow transplants. Ann Intern Med; 286:105:214-15.
65. – Reed EC, Dandler PS, Myers JD. Treatment of cytomegalovirus pneumonia with 9-(2-hidroxi-l- (hydroximethyl) ethoximethyl) guanine and high dose corticosteroids. Ann Intern Med 1986;105:214

66. – Snyderman DR, Werner BG, Heinze-Lacey B y cols. Use of cytomegalovirus immune globulin to prevent cytomegalovirus disease in renal transplant recipients *N Engl J Med* 1987; 317: 1049
67. – Winston DJ, Pollard RB, Ho WG y cols. Cytomegalovirus immune plasma in bone Marrow transplant recipients. *Ann Intern Med* 1982; 97:11
68. – Meyers JD, Reed EC, Shepp DH y cols. Acyclovir for prevention of cytomegalovirus infection and disease after allogenic marrows transplantation. *N Engl J Med* 1988;318:70
69. - Balfour HH, Chace BA, Stapleton JT. A randomized placebo-controlled trial of oral acyclovir for the prevention of cytomegalovirus in recipients of renal allografts *N Engl J Med* 1989;320:1381
70. – Plutkin SA, Furukawa T, Zyraich N y cols. Candidate cytomegalovirus strain for human vaccination. *Infect Immun* 1975;12:521-27
71. – Britt WJ, Vuelgler L, Butfiloski EJ y cols. Cell surface expression of human cytomegalovirus gp55-116 (gB) use of HCMV-recombinant vaccine virus-infected cells in analysis of the neutralizing antibody response. *J Virol* 1994;64:1079-85