



---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACION NORTE DE LA CIUDAD DE MEXICO  
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA  
HOSPITAL DE INFECTOLOGIA "DR DANIEL MÉNDEZ HERNANDEZ"**

**VIREMIA POR CMV DE ALTO NIVEL COMO FACTOR DE RIESGO PARA  
COMPLICACIONES INTRAHOSPITALARIAS EN PERSONAS QUE VIVEN CON  
VIH EN EL HOSPITAL DE INFECTOLOGIA DR DANIEL MÉNDEZ HERNÁNDEZ  
2015 a 2018.**

**TESIS  
PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA**

**PRESENTA  
DR. ESAUL CUEVAS RODRÍGUEZ**

**DIRECTOR DE TESIS  
DR. DANIEL FERNANDO PÉREZ LARIOS**

**CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, 2019**





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.

---

**Dr. Bulmaro Manjarrez Tellez**

Coordinador Clínico de Educación e Investigación en Salud, Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández”. Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS.

---

**Dra. Elena Urdez Hernández**

Profesora titular del Curso de Infectología, Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández”. Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS.

---

**Dr. Daniel Fernando Pérez Larios**

Especialidad en Medicina Interna e Infectología  
Médico Adscrito al servicio de infectología adultos  
Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández” CMN “La Raza”

---

**Dr. Esaul Cuevas Rodríguez**

Residente de Segundo Año de la Especialidad de Infectología,  
Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández”. Centro Médico Nacional  
“La Raza”, IMSS.

## **DATOS DE IDENTIFICACIÓN DE AUTORES**

### **DIRECTOR DE TESIS**

#### **Dr. Daniel Fernando Pérez Larios**

Médico especialista en Medicina Interna.

Médico sub especialista en Infectología.

Adscripción: Unidad Médica de Alta Especialidad. Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional “La Raza” Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández

Teléfono celular: 5584002003 / 3316001574

Matricula: 99062676

Dirección: Calle Zaachila, esquina Jacarandas, Colonia la Raza, CP 02990, Delegación Azcapotzalco Ciudad de México.

Correo Electrónico: danaztor@gmail.com

#### **EXPERIENCIA:**

- ✓ Médico adscrito a infectología adultos por 3 años.
- ✓ Asesor metodológico de 1 tesis de pos grado y director de 1 tesis.
- ✓ Se sometió a evaluación editorial un artículo a la revista de microbiología clínica y enfermedades infecciosas en espera de dictaminación.
- ✓ Las áreas de interés son las coinfecciones en personas que viven con VIH, tuberculosis, resistencia bacteriana y optimización de antimicrobianos con especial atención a su farmacocinética.

### **TESISTA**

#### **Dr. Esaul Cuevas Rodríguez**

Médico Residente del curso de especialización en Infectología.

Instituto Mexicano del Seguro Social, Delegación Norte, Ciudad de México.

Adscripción: Unidad Médica de Alta Especialidad. Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional “La Raza” Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández

Teléfono Célular: 3353311686

Matricula: 991431771

Dirección: Calle Zaachila, esquina Jacarandas, Colonia la Raza, CP 02990, Delegación Azcapotzalco Ciudad de México

Correo electrónico: esaul\_cuevas19@hotmail.com

## **COLABORADORES**

### **Dr. Gustavo Barriga Angulo**

Jefe de laboratorio Clínico, Hospital de Infectología, CMN “La Raza”

### **QFB Renta Leonor Vallejo Pérez, QFB Federico Gómez Reynoso, QFB Rocío Ahumada Trejo**

Laboratoristas adscritos al servicio de Biología Molecular, Hospital de Infectología CMN “La Raza”.

### **Institución participante.**

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Especialidades

Centro Médico Nacional “La Raza”

Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández”.

Instituto Mexicano del Seguro Social

Delegación Norte, Ciudad de México.

Dirección: Calle Zaachila, esquina Jacarandas, Colonia la Raza, CP 02990,

Delegación Azcapotzalco Ciudad de México

### **Departamentos participantes.**

Infectología adultos, laboratorio de biología molecular.

### **Intención didáctica.**

Tesis de especialidad en Infectología.

## ABREVIATURAS

**IMSS:** Instituto Mexicano del Seguro Social.

**UMAE:** Unidad Médica de Alta Especialidad.

**VIH:** Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

**SIDA:** Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida.

**OMS:** Organización Mundial de la Salud.

**CENSIDA:** Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH y sida.

**TAR:** Terapia antirretroviral.

**CMV:** Citomegalovirus.

**PVVS:** Personas que viven con VIH – SIDA.

**PCR:** Reacción en cadena de Polimerasa.

**LTCD4:** Conteo absoluto de linfocitos T CD 4.

**CV:** Carga viral.

**CMN:** Centro Médico Nacional.

## INDICE

	Página
Resumen.....	1
Marco teórico.....	4
Justificación.....	28
Planteamiento del problema.....	29
Hipótesis de trabajo.....	29
Objetivos.....	30
Material y métodos.....	30
• Universo de trabajo.....	30
• Ámbito geográfico.....	31
• Límites en el tiempo.....	31
• Tipo de estudio.....	31
• Criterios de selección.....	32
• Criterios de inclusión.....	32
• Criterios de exclusión.....	32
• Criterios de eliminación.....	32
• Tamaño de la muestra.....	32
• Variables del estudio.....	33
Metodología y procedimientos.....	41
Plan de análisis estadístico.....	41
Aspectos éticos.....	41

Recursos, financiamiento y factibilidad.....	42
Resultados.....	44
Discusión y conclusión.....	48
Anexos.....	51
• Anexo 1. Cronograma de trabajo.....	51
• Anexo 2. Hoja de recolección de datos.....	52
• Anexo 3. Consentimiento informado.....	53
Referencias bibliográficas.....	55



## **RESUMEN**

**TÍTULO:** Viremia por CMV de alto nivel como factor de riesgo para complicaciones intrahospitalarias en personas que viven con VIH en el Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández” 2015 a 2018.

**ANTECEDENTES.** En México, más de la mitad de los pacientes que ingresan a programas de atención de VIH se presentan con enfermedad avanzada, ya sea por un diagnóstico tardío o por haber acudido tarde a solicitar atención médica; por lo que, en nuestro país la principal causa de mortalidad relacionada a enfermedad avanzada son las infecciones oportunistas. En la actualidad la viremia por CMV es común en pacientes con enfermedad avanzada por VIH, y se encuentra asociada con la aparición de enfermedad por CMV y aumento de la mortalidad; incluso en pacientes con TAR.

**OBJETIVO.** El objetivo general es investigar el efecto de la viremia de alto nivel por CMV con el desarrollo de complicaciones intrahospitalarias en las personas que viven con VIH durante el periodo comprendido entre los años 2015 y 2018 en un centro de referencia. Como objetivos específicos será describir las características clínicas y de laboratorio en PVVS y viremia por CMV; clasificar a los pacientes de acuerdo al grado de viremia en baja, moderado y alta y los síndromes clínicos con los que se presentan los pacientes.

**MATERIAL Y MÉTODOS.** Estudio analítico, observacional prospectivo (cohorte histórica) realizado en el hospital de infectología del CMN “La Raza” en el periodo comprendido entre enero del 2015, hasta diciembre del 2018. Se recabara la información de expedientes clínicos de PVVS, mayores de 15 años a los cuales se identificó viremia por CMV utilizando pruebas de biología molecular. Se obtendrá la información sobre mortalidad, complicaciones, manifestaciones clínicas y estudios de laboratorios a través de la revisión de expedientes clínicos. El análisis estadístico se realizara con estadística descriptiva y se utilizara la prueba de Ji cuadrada o prueba exacta de Fisher. En el caso de las variables cuantitativas se utilizará T de student o U de Mann Whitney según corresponda. El desenlace principal para esta análisis es el desarrollo de complicaciones intrahospitalarias

(ingreso a UCI, ventilación mecánica, hemorragia digestiva, transfusión masiva o muerte). Los datos se reportan como razón de riesgo, intervalos de confianza del 95% y considerara significancia estadística  $P < 0.05$ .

**RECURSOS** La elaboración de este trabajo no supone gasto en su elaboración, al tomar todos los datos del expediente clínico. La recolección de datos y procesamiento de datos se llevará a cabo por el investigador. El equipo de investigación tiene la experiencia clínica así como para la realización del protocolo de investigación.

**RESULTADOS:** En este estudio analítico, observacional prospectivo (cohorte histórica) se revisaron 341 expedientes de los cuales se obtuvo una muestra de 302 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión para el análisis estadístico de estos 256 pacientes (84.6%) fueron del género masculino y 46 (15.4%) eran del género femenino (grafica 1); con una edad promedio de 40 años (DE  $\pm 9.09$ ), rango de 18 a 71 años. Se encontró que la media del recuento de linfocitos T CD4 fue de 104 células/ $\mu\text{l}$  (DE  $\pm 752.979$ ), Así mismo se consideró que del total de la muestra, 212 pacientes tienen carga viral alta (70 %), mientras que 90 pacientes (30%) se encontró que tienen con carga viral baja para VIH. En nuestro estudio se encontró que 151 pacientes (50%) tuvieron un recuento de linfocitos T CD4  $< 100$  células/ $\mu\text{l}$ ; 91 pacientes (30%) tuvieron un recuento de linfocitos TCD4  $> 200$  células/ $\mu\text{l}$  y 60 pacientes (20%) tuvieron un recuento de linfocitos TCD4  $> 200$  células/ $\mu\text{l}$  Con respecto a carga viral de CMV se encontró que 257 (85%) tenía viremia de bajo nivel y que 45 pacientes (15%) tenía viremia de bajo nivel No obstante, en nuestro estudio encontramos la siguiente distribución en pacientes que tenían carga viral baja para CMV: 219 pacientes (85%) tenían carga viral de CMV menor de 5 mil copias /ml; así mismo 25 individuos (10%) presentaron carga viral de CMV en sangre entre 9 y 5 mil copias/ml mientras que tan solo 13 pacientes (5%) presentaron viremia entre 10 y 20 mil copias por mililito. En nuestra población encontramos que las principales alteraciones hematológicas que tenían nuestros pacientes correspondían a 166 (45%) tenían leucopenia; 136 pacientes desarrollaron anemia (45%) y 91 (30%) desarrollaron trombocitopenia, y en general hasta el 20 % (60 pacientes) desarrollaron pancitopenia Se calcularon

las principales complicaciones intrahospitalarias en pacientes que viven con VIH y viremia por CMV. De las cuales 91 pacientes requirieron ventilación mecánica invasiva (30%), 45 pacientes (15%) requirieron de transfusiones masivas y 15 pacientes (5%) murieron durante la hospitalización.

**CONCLUSIONES:** En nuestro estudio encontramos asociaciones entre la viremia por CMV y el mayor riesgo de muerte en personas que viven con VIH, con estadio avanzado. Se pueden justificar investigaciones adicionales sobre intervenciones para prevenir la viremia subclínica por CMV con un alto número de copias.

## **MARCO TEORICO**

### **GENERALIDADES**

La Infección por VIH y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) afecta a más de 36.9 millones de personas en todo el mundo. Según cifras de la ONUSIDA (hasta el año 2014) aparecieron nuevas infecciones en más de 2 millones de personas a nivel mundial, lo que significa que esta enfermedad se ha vuelto una pandemia en los últimos años <sup>(1)</sup>.

El número de muertes relacionadas con VIH ha disminuido, esto debido a la utilización de la terapia antirretroviral (TAR) de manera temprana, hasta el 2013 según los reportes de la ONUSIDA, se habían reportado 1.5 millones de muertes en el mundo relacionadas con VIH, lo que significa una disminución de la tasa de mortalidad por debajo del 35% comparada con el pico de mortalidad que se reportó en el año 2005. Los pacientes VIH tienen una tasa de mortalidad unas 5 veces superior a la de la población general de la misma edad y sexo <sup>(2)</sup>.

Según las cifras de la ONUSIDA, México ocupa el quinto lugar en Latinoamérica, con 202,295 casos reportados por el CENSIDA. En México, más de la mitad de los pacientes que ingresan a programas de atención de VIH se presentan con enfermedad avanzada, ya sea por un diagnóstico tardío o por haber acudido tarde a solicitar atención médica, por lo que en nuestro país la principal causa de mortalidad relacionada a enfermedad avanzada son infecciones oportunistas y no los eventos cardiovasculares, hepáticos o neoplasias asociadas con SIDA como ocurre en los países de ingresos altos <sup>(3)</sup>.

En 2016, México tuvo 12,000 (11,000 – 14,000) nuevas infecciones por el VIH y 4200 (3,300 - 5300) muertes relacionadas con el SIDA. En 2016, había 220,000 (200,000 – 240,000) personas infectadas por el VIH, entre las cuales el 60% (48% - 69%) accedía a la terapia antirretroviral. Entre las mujeres embarazadas que viven con el VIH, el 58% (51% - 64%) accedía al tratamiento o profilaxis para prevenir la transmisión del VIH a sus hijos <sup>(4)</sup>. Aproximadamente <500 (<200 - <500) niños fueron infectados recientemente con VIH debido a la transmisión de madre a hijo. Entre las personas que viven con el VIH, aproximadamente el 50% (45% - 55%) había suprimido las cargas virales. Las

poblaciones clave más afectadas por el VIH en México son: Trabajadoras sexuales, con una prevalencia de VIH del 7,0%; Hombres homosexuales y otros hombres que tienen sexo con hombres, con una prevalencia de VIH del 17.3%; Personas que se inyectan drogas, con una prevalencia de VIH del 2,5%; Personas transgénero, con una prevalencia de VIH del 17,4%; Presos, con una prevalencia de VIH del 0,7% <sup>(5)</sup>.

Desde 2010, las nuevas infecciones por el VIH han disminuido en un 22% y las muertes relacionadas con el SIDA han disminuido en un 1%. México tiene una política nacional sobre el tratamiento del VIH y ha brindado acceso universal a la terapia antirretroviral a través del sistema nacional de salud desde 2003. Sin embargo es importante comentar, que el beneficio de la TAR es mayor cuando se inicia antes de presentar deterioro profundo del sistema inmunológico, por lo que una identificación temprana de los pacientes infectados es indispensable para optimizar los efectos del tratamiento. No obstante, una proporción importante de los pacientes fallece debido a las consecuencias del diagnóstico tardío e inicio de la atención médica en etapas muy avanzadas. La búsqueda tardía de atención se asocia con mayor morbilidad, mayor número de enfermedades oportunistas y complicaciones relacionadas con el inicio del tratamiento como el riesgo incrementado de desarrollar IRIS, menor respuesta al TAR y menor esperanza de vida <sup>(6)</sup>.

En algunos estudios de Cohortes de pacientes que viven en países de ingresos altos e incluso algunos países de ingresos medios altos, como Brasil han reportado un cambio en las principales causas de muerte de las personas que viven con VIH, de acuerdo con estas revisiones, las enfermedades oportunistas han cedido el primer lugar a las complicaciones cardiovasculares y las neoplasias, no asociadas a SIDA <sup>(7)</sup>.

Entre las principales causas de infecciones oportunistas en pacientes que viven con VIH se encuentra *tuberculosis*, *neumocistosis*, *diarrea por cryptosporidium parvum*, *toxoplasmosis de sistema nervioso central* y *enfermedad por citomegalovirus* (CMV). Antes de la terapia antiretroviral altamente activa, aproximadamente el 30 % de los pacientes que viven con VIH experimentaban en

algún momento enfermedad por CMV e incluso muerte <sup>(8)</sup> En México, más de la mitad de los pacientes que ingresan a programas de atención de VIH se presentan con enfermedad avanzada, ya sea por un diagnóstico tardío o por haber acudido tarde a solicitar atención médica <sup>(9)</sup>

## **AGENTE ETIOLOGICO E IMPORTANCIA CLINICA**

El citomegalovirus (CMV) es un virus de ADN de doble cadena y es un miembro de la familia *Herpesviridae*. El CMV comparte algunas de las características con otros virus del herpes, incluidos el genoma, la estructura del virión y la capacidad de causar infecciones latentes y persistentes. El genoma más grande de los virus del herpes es precisamente el CMV. La replicación puede clasificarse en inmediata, mediata, retrasada temprana y tardía en la expresión génica según el tiempo de síntesis después de la infección. El ADN se replica mediante círculos rodantes. El CMV humano crece solo en las células humanas y se replica mejor en los fibroblastos humanos.

En EUA al menos el 60% de la población ha estado expuesta al CMV, con una prevalencia de más del 90% en grupos de alto riesgo (HSH) <sup>(10)</sup>. La edad donde ocurre la infección varía en todo el mundo; en países en desarrollo la mayoría de las infecciones se adquieren durante la infancia, mientras que en los países desarrollados, hasta el 50% de los adultos jóvenes son seronegativos al CMV <sup>(11)</sup>. La incidencia de seropositividad al CMV aumenta con la edad, en un estudio en EUA, se observó que un aumento del 36% en niños de 6 a 11 años y de 91% en individuos mayores de 80 años. Se ha visto que otros factores asociados con la seropositividad al CMV incluyen la región (77% en los mexicoamericanos y 71% en los afroamericanos), sexo femenino y nivel socioeconómico bajo <sup>(12)</sup>.

EL CMV es una causa de infección asintomática; después permanece latente durante toda la vida y puede reactivarse. La infección por CMV se define como el aislamiento del CMV, sus proteínas virales o ácido nucleico en cualquier muestra de tejido o fluido corporal <sup>(13)</sup>. En los individuos inmunocompetentes, la enfermedad se manifiesta como un síndrome de mononucleosis <sup>(14)</sup>. No obstante,

la enfermedad por CMV clínicamente significativa (reactivación de una infección latente o infección recién adquirida) se desarrolla con frecuencia en pacientes inmunocomprometidos por la infección por VIH, trasplante de órgano sólido o trasplante de médula ósea, así como en aquellas personas que reciben esteroides en dosis altas, antagonistas de la necrosis tumoral, fármacos para artritis reumatoide, enfermedad de Crohn o psoriasis. Es importante señalar que en las personas que se encuentra coinfectados con VIH, la infección por CMV, conduce a progresión a SIDA y, finalmente, a la muerte, incluso en aquellos que reciben TAR <sup>(15)</sup>. La enfermedad sintomática por CMV en individuos inmunocomprometidos puede afectar a casi todos los órganos del cuerpo, dando como resultado fiebre de origen desconocido, neumonía, hepatitis, encefalitis, mielitis, colitis, uveítis, retinitis y neuropatía. Las personas con mayor riesgo de infección por CMV incluyen personas que trabajan o asisten en guarderías, pacientes que se someten a transfusiones de sangre, personas que tienen múltiples parejas sexuales y receptores de trasplante de órganos o médula ósea no compatibles con el CMV <sup>(16)</sup>. La forma de transmisión de CMV es de persona a persona a través de un contacto cercano con una persona que está excretando el virus. Se puede propagar a través de la placenta, las transfusiones de sangre, el trasplante de órganos y la leche materna. También se puede propagar a través de la transmisión sexual <sup>(17)</sup>.

## **FISIOPATOLOGIA**

El CMV es un virus lítico que causa un efecto citopático in vitro e in vivo. El sello patológico de la infección por CMV es una célula agrandada con cuerpos de inclusión viral. Las células que exhiben citomegalia. La descripción microscópica dada a estas células es más comúnmente un "ojo de búho", representado en la imagen de abajo. Aunque se consideran diagnósticos, estos hallazgos histológicos pueden ser mínimos o ausentes en los órganos infectados. Cuando la persona se encuentra infectada, el ADN del CMV se puede detectar con la PCR en todos los diferentes linajes celulares y sistemas de órganos en el cuerpo. Después de la infección inicial, el CMV infecta las células epiteliales de la glándula salival, lo que

resulta en una infección persistente y eliminación del virus. La infección del sistema genitourinario conduce a viruria sin consecuencias clínicas. A pesar de la replicación viral en curso en el riñón, la disfunción renal es rara, excepto en los receptores de trasplantes renales, en los cuales el CMV se asocia con casos raros de glomerulopatía y posible rechazo al injerto.

### **Inmunología.**

La infección primaria por CMV se define como la infección en una persona que anteriormente era seronegativo para CMV. En estos pacientes, los anticuerpos contra IgM del CMV se pueden encontrar tan pronto como 4-7 semanas después de la infección inicial y pueden persistir hasta 16-20 semanas <sup>(13)</sup>. No obstante la mayoría de los anticuerpos neutralizantes están dirigidos contra la glicoproteína de la envoltura gB. Existen diversos estudios que han demostrado que más del 50% de la actividad neutralizante en el suero convaleciente es atribuible a la glicoproteína gB. Sin embargo, las proteínas del virión como pp150, pp28 y pp65 evocan respuestas de anticuerpos fuertes y duraderos. El CMV es un virus inmunomodulador. La presencia de ADN de CMV en la sangre y la viruria se encuentran comúnmente en mujeres seropositivas a CMV sanas. La inmunidad naturalmente adquirida contra el virus no parece prevenir la reinfección o la duración de la propagación viral <sup>(18)</sup>.

La inmunidad mediada por células se considera el factor más importante para delimitar la infección por CMV. Por tanto los pacientes con afectaciones en la inmunidad mediada por células tienen el mayor riesgo de enfermedad por CMV. Los linfocitos CD4 + y CD8 + específicos del CMV desempeñan un papel importante en la protección inmunitaria después de una infección primaria o reactivación de una enfermedad latente. Existen estudios de receptores de trasplantes de médula ósea que han revelado que aquellos que no desarrollan células CD4 + o CD8 + específicas para el CMV tienen un mayor riesgo de neumonitis por CMV. Además, no se han notificado casos de neumonía por CMV en receptores de trasplantes de médula ósea alogénicos que reciben infusiones de células CD8 + específicas de CMV <sup>(19)</sup>.



### **Infección primaria por CMV y viremia.**

En la gran mayoría de los individuos, la infección primaria por CMV es asintomática. Sin embargo la infección primaria sintomática se aborda en la infección por CMV en adultos inmunocompetente. La infección primaria por CMV del huésped inmunocomprometido conlleva el mayor riesgo de enfermedad por CMV <sup>(13)</sup>.

La viremia se diagnostica mediante el aislamiento del CMV en el cultivo. La excreción de CMV en la saliva y la orina es común en pacientes inmunocomprometidos y generalmente tiene pocas consecuencias. En contraste, la viremia en receptores de trasplante de órganos identifica a las personas con mayor riesgo de enfermedad por CMV. La sensibilidad de la viremia por CMV como marcador de la neumonía por CMV es de 60-70% en los receptores de trasplante de médula alogénica. Por lo que, no tener evidencia de virus en el torrente sanguíneo tiene un alto valor predictivo negativo para la enfermedad por CMV. La terapia antiviral profiláctica o preventiva contra la enfermedad por CMV en receptores de trasplantes generalmente se basa en la detección de CMV en la sangre por medio de cultivos, antigenemia y amplificación por PCR <sup>(13)</sup>.

### **Neumonía por CMV**

Se define como signos y síntomas de enfermedad pulmonar en combinación con la detección de CMV en lavado bronco alveolar o en el tejido pulmonar. La detección de CMV se debe hacer a través de cultivo, histopatología, análisis inmunohistoquímico o hibridación in situ, ya que la PCR del ADN del CMV por si sola es demasiado sensible para diagnosticar la neumonía por CMV. Aproximadamente el 0% -6% de los adultos que presentan infección por CMV como un síndrome de mononucleosis desarrollan neumonía. Un estudio encontró que la incidencia de neumonía por CMV en pacientes inmunocompetentes fue del 19%. En la mayoría de los casos, la neumonía por CMV se encuentra en la radiografía de tórax y no tiene importancia clínica, y se resuelve rápidamente con la desaparición de la infección primaria. La neumonía por CMV potencialmente mortal puede desarrollarse en pacientes inmunocomprometidos. La tasa más alta de neumonía por CMV, así como la mayor gravedad, se produce entre los

receptores de trasplantes de pulmón, que tienen un riesgo general del 50% de desarrollar una enfermedad por CMV (infección o enfermedad). En un estudio en pacientes con TCMH, fue probable una carga viral de CMV > 200–500 UI / ml en el líquido BAL (con un valor predictivo positivo de aproximadamente el 50% basado en cifras de prevalencia de la enfermedad de aproximadamente el 10% entre los pacientes con riesgo de neumonía por CMV sometidos a BAL) para representar la neumonía en los receptores de TCMH <sup>(13)</sup>.

### **Hepatitis por CMV**

Se define como niveles elevados de bilirrubina y / o enzimas hepáticas en combinación con la detección de CMV en ausencia de otras causas de hepatitis. El CMV se puede detectar a través de cultivo, histopatología, inmunohistoquímica o hibridación in situ. El CMV PCR solo no es satisfactorio para el diagnóstico, ya que un resultado positivo puede reflejar la eliminación viral transitoria. La hepatitis se ha observado comúnmente en pacientes con infección primaria por CMV y mononucleosis donde los niveles de transaminasas pueden aumentar de forma leve y transitoria y, en casos raros, puede aparecer ictericia <sup>(13)</sup>. El pronóstico de la hepatitis por CMV en huéspedes inmunocompetentes suele ser favorable, pero se ha informado de muerte en pacientes inmunodeprimidos. La histología generalmente revela una infiltración de células mononucleares en las áreas de la porta, pero también puede revelar una inflamación granulomatosa <sup>(19)</sup>.

### **Gastritis y colitis por CMV**

La enfermedad GI por CMV se define como la combinación de los síntomas del tracto GI superior e inferior, las lesiones de la mucosa visibles en la endoscopia y la detección del CMV a través de cultivos, histopatología, inmunohistoquímica o hibridación in situ. La colitis por CMV se describió por primera vez en 1985 en dos hombres homosexuales que presentaban dolor abdominal, diarrea y sangre en las heces. La PCR de CMV sola no es suficiente para el diagnóstico, ya que un resultado positivo puede reflejar simplemente la eliminación viral transitoria. El CMV puede infectar todo el tracto GI desde la cavidad oral hasta el colon. La manifestación típica de la enfermedad son las lesiones ulcerativas. En la boca, estos pueden confundirse con lesiones causadas

por VHS. La gastritis puede presentarse como dolor abdominal e incluso con hematemesis, mientras que la colitis se presenta con mayor frecuencia como una enfermedad diarreica. La enfermedad por CMV del tracto GI suele ser más corta que la de otros sistemas orgánicos debido al frecuente desprendimiento de células infectadas de la mucosa GI. Es importante resaltar que el uso de la PCR cuantitativa en las biopsias de intestino es un campo en evolución y que actualmente estos hallazgos podrían definirse como una posible enfermedad GI (20).

### **Encefalitis y ventriculitis por CMV**

La enfermedad del SNC del CMV se define como los síntomas del SNC en combinación con la detección del CMV en el LCR (cultivo, PCR) o tejido biopsia cerebral (cultivo, histopatología, inmunohistoquímica e hibridación in situ). Se ha documentado una asociación entre CMV y el síndrome de Guillan-Barré; donde los pacientes más jóvenes (< 35 años) presentan defectos sensoriales y parálisis facial, respuesta IgM antigangliósido (GM2) y secuelas más leves a largo plazo; y otro grupo incluye a mujeres mayores de 50 años (21).

### **Nefritis por CMV**

Esta se define como la detección de CMV en combinación con una biopsia renal que muestra los cambios asociados con el CMV en el contexto de la insuficiencia renal. La PCR del CMV sola no es adecuada para el diagnóstico. La viremia por CMV se ha asociado con lesión glomerular aguda (23).

### **Retinitis por CMV**

Es una de las infecciones oportunistas más comunes en personas con VIH/SIDA, típicamente aquellas con recuentos de linfocitos CD4 + por debajo de 50 células /  $\mu$ L... Las personas con retinitis por CMV suelen mostrar una disminución progresiva de la agudeza visual, que puede progresar a ceguera si no se trata. Pueden existir enfermedades unilaterales y bilaterales. El tratamiento a largo plazo contra el CMV es necesario para prevenir la recaída de la retinitis. Todas las lesiones sospechosas de ser retinitis por CMV deben ser confirmadas por un oftalmólogo. El síndrome de reconstitución inmune (IRIS) se informa en el 16% -63% de los pacientes infectados por VIH con retinitis por CMV después del

inicio de TAR. En un estudio, el tiempo medio para el IRIS después del inicio de la TAR fue de 43 semanas, pero en algunos casos se notificó en 4 semanas o en 4 años. El IRIS por CMV puede manifestarse como alteraciones visuales sin dolor, visión borrosa, fotofobia, disminución de la agudeza visual o dolor ocular. Algunos pacientes pueden desarrollar edema macular que conduce a pérdida de la visión o vitreorretinopatía proliferativa, hemorragia vítrea espontánea y desprendimiento de retina <sup>(22)</sup>.

### **Cistitis por CMV**

Se define por la detección de CMV por aislamiento de virus, cultivo rápido, análisis inmunohistoquímico o hibridación in situ en una muestra de biopsia de vejiga obtenida de un paciente con cistitis junto con la identificación de características histológicas convencionales de la infección por CMV. La detección de CMV en orina por PCR o cultivo no es suficiente para el diagnóstico de cistitis por CMV, ya que es común la eliminación viral asintomática en la orina <sup>(24)</sup>.

### **Miocarditis por CMV**

La enfermedad comprobada se define por la detección de CMV por aislamiento de virus, cultivo rápido, análisis inmunohistoquímico o hibridación in situ en una muestra de biopsia cardíaca obtenida de un paciente con miocarditis junto con la identificación de características histológicas convencionales de la infección por CMV <sup>(24)</sup>.

### **Pancreatitis por CMV**

La enfermedad comprobada se define como la detección de CMV por aislamiento de virus, cultivo rápido, análisis inmunohistoquímico o hibridación in situ en una muestra de biopsia pancreática obtenida de un paciente con pancreatitis junto con la identificación de características histológicas convencionales de la infección por CMV <sup>(24)</sup>.

### **Síndrome de CMV**

Es una definición de enfermedad que se utiliza en los receptores de SOT. La definición de síndrome de CMV probable requiere la detección de CMV en sangre por aislamiento viral, cultivo rápido, antigenemia o NAT, junto con al menos 2 de los siguientes características: 1) Fiebre  $\geq 38$  ° C durante al menos 2 días. 2)

Malestar nuevo o mayor o en su defecto fatiga nueva o mayor. 3) La leucopenia o neutropenia en 2 mediciones separadas al menos 24 horas de diferencia, que se define como un recuento de leucocitos <3500 células / l, si el recuento de leucocitos antes del desarrollo de los síntomas clínicos fue  $\geq 4000$  células / l, o una Disminución de los leucocitos > 20%, si el recuento de leucocitos previo al desarrollo de los síntomas clínicos fue <4000 células /  $\mu$ L. Los recuentos de neutrófilos correspondientes son <1500 células /  $\mu$ L o una disminución de > 20% si el recuento de neutrófilos antes del inicio de los síntomas fue <1500 células /  $\mu$ L. 4) Linfocitos atípicos mayores o iguales al 5%. 5) La trombocitopenia se define como un recuento de plaquetas de <100 000 células /  $\mu$ L si el recuento de plaquetas antes del desarrollo de los síntomas clínicos fue  $\geq 115 000$  células /  $\mu$ L o una disminución de > 20% si el recuento de plaquetas antes del desarrollo de los síntomas clínicos fue <115 000 células /  $\mu$ L. 6) Elevación de las aminotransferasas hepáticas a 2 veces el límite superior de lo normal (aplicable a los receptores de trasplantes no hepáticos) <sup>(24)</sup>.

## **DEFINICIONES DE LA INFECCIÓN POR CMV**

### **Infección por CMV**

Esta se define como el aislamiento del virus o la detección de proteínas virales (antígenos) o ácido nucleico en cualquier fluido corporal o muestra de tejido. Se recomienda que la fuente de las muestras analizadas (Plasma, suero, sangre entera, leucocitos de sangre periférica LCR, LBA, orina o tejido) <sup>(24)</sup>.

### **Replicación de CMV**

Se puede usar para indicar evidencia de multiplicación viral y algunas veces se usa en lugar de la infección por CMV <sup>(24)</sup>.

### **Infección recurrente por CMV**

Se define como una nueva infección por CMV en un paciente con evidencia previa de infección por CMV a la que no se le ha detectado un virus durante un intervalo de al menos 4 semanas durante la vigilancia activa. La infección recurrente puede resultar de la reactivación del virus latente (endógeno) o la reinfección (exógena). Se reconoce que los anticuerpos específicos para el CMV

pueden ser transferidos pasivamente por productos sanguíneos o por administración de inmunoglobulina <sup>(24)</sup>.

### **Reinfección por CMV**

Se define como la detección de una cepa de CMV que es distinta de la cepa que causó la infección inicial <sup>(24)</sup>.

### **Reactivación CMV**

Esta es probable si las 2 cepas virales (cepa anterior y actual) son indistinguibles ya sea por secuenciación de regiones específicas del genoma viral o mediante el uso de una variedad de técnicas moleculares que examinan genes que se sabe que son polimórficos <sup>(24)</sup>.

## **DETECCIÓN DE CMV EN SANGRE**

Se recomiendan varias definiciones específicas para la detección de CMV en sangre. Cabe señalar que la evidencia sugiere que la detección de virus, antígenos o ADN en la sangre no significa que el CMV se esté replicando en la sangre.

### **Antigenemia**

Se define como la detección del antígeno pp65 de CMV en los leucocitos de sangre periférica <sup>(24)</sup>.

### **DNAemia**

Se define como la detección de ADN de CMV en muestras de plasma, suero, sangre total o leucocitos de sangre periférica aislados, o en muestras de capa lustrosa. Existen varias técnicas disponibles para la detección y cuantificación de la DNAemia por CMV. Se recomienda encarecidamente que las técnicas de amplificación de ácido nucleico se hayan calibrado a un calibrador estándar, como el Estándar Internacional de la Organización Mundial de la Salud para el CMV humano <sup>(24)</sup>.

### **RNAemia**

Se refiere a la detección de ARN del CMV en muestras de plasma, suero, sangre total o leucocitos aislados, o en muestras de capa lustrosa. Estas técnicas

no se usan comúnmente para monitorizar pacientes de trasplante a pesar de tener la ventaja teórica de documentar la transcripción de la secuencia genómica <sup>(24)</sup>.

## **PRESENTACIÓN CLÍNICA DE CMV EN PACIENTES INMUNOCOMPETENTES**

El cmv puede causar un amplio espectro de infección en huéspedes inmunocompetentes. Los sitios más frecuentemente involucrados incluyen el pulmón (neumonía viral adquirida en la comunidad severa), el hígado (transaminasemia), el bazo (esplenomegalia), el tracto GI (colitis), el SNC (encefalitis), el sistema hematológico (citopenias) y la participación multisistémica (fiebre de origen desconocido). Los sitios poco frecuentes de infecciones por CMV en individuos inmunocompetentes incluyen los riñones, las glándulas suprarrenales, las glándulas salivales, el páncreas y el esófago <sup>(14)</sup>. La gran mayoría de los casos, la infección primaria por CMV es asintomática o produce síntomas leves de gripe. Sin embargo cuando existen síntomas, estos se desarrollan de 9 a 60 días, después de la infección primaria. CMV puede producir un síndrome mononucleosico similar al causado por el virus de Epstein-Barre, la toxoplasmosis primaria o la seroconversión aguda del VIH. En aproximadamente un tercio de los pacientes con mononucleosis por CMV, también puede haber una erupción (macular, pápula, maculopapular, rubeliforme, morbiliforme o escarlatiniforme) <sup>(25)</sup>.

Tanto el CMV como el EBV pueden producir linfocitos atípicos en la sangre. Otros resultados pertinentes de las pruebas incluyen hallazgos negativos en estudios de anticuerpos heterófilos, niveles leves o moderadamente elevados de aspartato aminotransferasa y evidencia de hemólisis subclínica. La hepatitis y los linfocitos atípicos generalmente desaparecen después de 6 semanas. A pesar de su gran sensibilidad, la prueba de CMV IgM está limitada por una reacción cruzada de una sola vía de sueros de mononucleosis infecciosa EBV aguda. Las reacciones falsas positiva son secundarias a la exposición con el factor reumatoide. La infección por CMV debe sospecharse en pacientes con mononucleosis clínica o fiebre de origen desconocido. La mayoría de los casos tienen pocos hallazgos en la exploración física. Algunos estudios han demostrado

que, como grupo, los pacientes infectados con CMV tienen menos hepatomegalia, esplenomegalia y faringitis que los infectados con EBV. Los pacientes con mononucleosis por CMV pueden ser mayores, tener una mayor duración de la fiebre y tener menos adenopatías cervicales. Sin embargo, tales hallazgos clínicos son inadecuados para diferenciar entre los dos virus <sup>(26)</sup>.

La transfusión de múltiples unidades de sangre se considera como un factor de riesgo para la mononucleosis por CMV y se ha relacionado con la fiebre postoperatoria o la fiebre en pacientes después de un traumatismo. Tradicionalmente, las pruebas de anticuerpos contra el CMV se realizaron utilizando la fijación del complemento y mostraron títulos virales máximos 4-7 semanas después de la infección. Ahora se encuentran disponibles múltiples pruebas para detectar anticuerpos contra el CMV, algunas de las cuales son lo suficientemente sensibles como para detectar anticuerpos IgM anti-CMV al inicio de la enfermedad y durante la reactivación del CMV. La reactivación del virus no es infrecuente, a veces con viremia y un resultado positivo de IgM en la presencia de anticuerpos IgG. Esto suele observarse durante las infecciones intercurrentes o en momentos de estrés del paciente <sup>(15)</sup>.

En casos raros, el CMV puede causar neumonía adquirida en la comunidad en huéspedes inmunocompetentes y debe considerarse una posible etiología (junto con la influenza y adenovirus) en casos de neumonía viral adquirida en la comunidad. Los informes de casos describen fiebre prolongada, falta de tos u otros síntomas respiratorios, infiltrados intersticiales o parcheados bilaterales en la radiografía de tórax, linfopenia relativa, linfocitos atípicos y transaminasemia leve. Es importante destacar que algunos pacientes tuvieron resultados negativos de IGM de CMV inicialmente pero posteriormente desarrollaron niveles elevados de IgM e IgG, con resolución de los infiltrados durante 6 semanas. El pronóstico de la neumonía por CMV en huéspedes inmunocompetentes, incluso en casos graves, suele ser bueno, rara vez requiere un tratamiento antiviral completo y generalmente se resuelve durante la terapia de inducción de CMV <sup>(26)</sup>.

Las manifestaciones más raras de las infecciones por CMV en individuos inmunocompetentes incluyen el síndrome de Guillan-Barré, meningoencefalitis,



pericarditis, miocarditis, trombocitopenia y anemia hemolítica. La ulceración GI puede deberse a una infección aguda por CMV en personas inmunocompetentes, aunque este hallazgo es mucho más probable en individuos inmunocomprometidos. CMV se reactiva con frecuencia en pacientes críticamente enfermos y puede estar vinculado a una mayor duración de la estancia hospitalaria y / o de cuidados intensivos, duración de la ventilación mecánica, morbilidad y mortalidad. Se requieren datos adicionales para determinar si la profilaxis / tratamiento de CMV en pacientes seropositivos críticamente enfermos conduce a mejores resultados clínicos <sup>(27)</sup>.

### **INFECCION POR CMV EN EL HUÉSPED INMUNOCOMPROMETIDO.**

La infección por CMV en receptores de trasplantes puede ser primaria o recurrente. Nuevamente, el primero se refiere a la detección de CMV en un individuo que anteriormente era seronegativo, mientras que la infección recurrente incluye tanto la reinfección como la reactivación. La reinfección se refiere a la detección de una cepa de CMV diferente de la que causó la infección original del paciente. La reactivación se define como la infección por la misma cepa de CMV que la involucrada anteriormente. Un estudio de Kim et al examinó las infecciones por CMV en pacientes después de un trasplante de hígado. El estudio determinó que la aparición de la enfermedad por CMV, y no la infección por CMV, era un factor de riesgo para la mortalidad y la falla del injerto en pacientes adultos con trasplante de hígado <sup>(13)</sup>.

Los efectos directos de la infección de CMV incluyen supresión de la médula ósea, neumonía, miocarditis, enfermedad GI, hepatitis, pancreatitis, nefritis, retinitis y encefalitis, entre otros. Los principales efectos indirectos de la infección por CMV incluyen el rechazo agudo y crónico del injerto, la aterosclerosis acelerada (trasplantes de corazón), infecciones bacterianas o fúngicas secundarias, enfermedad linfoproliferativa pos trasplante asociada a EBV y a la disminución de la supervivencia del injerto y del paciente <sup>(28)</sup>. La infección por CMV puede afectar los mismos sistemas orgánicos que las personas que viven con VIH con recuentos bajos de CD4 que los de receptores de trasplante de órganos.

La retinitis ha sido la principal enfermedad del CMV informada en personas que viven con VIH, seguida de la participación en el SNC. No es sorprendente que la enfermedad por CMV se haya asociado con una disminución de la supervivencia en los receptores de trasplantes <sup>(29)</sup>.

### **Trasplante de órganos y CMV**

El CMV es un patógeno importante aislado en receptores de trasplantes de órganos, ya que la infección primaria por CMV en un receptor de trasplantes de órganos puede ser bastante grave. La enfermedad por CMV se presenta con la mayor frecuencia en receptores de trasplantes de donantes positivos / receptores negativos. Esta relación es válida para todos los receptores de trasplantes de órganos, excepto aquellos que reciben médula ósea, en quienes la incidencia más alta de la enfermedad por CMV es en individuos con donante negativo / receptor positivo. La razón de esto es desconocida, pero puede estar relacionada con el nivel de inmunosupresión observado en pacientes que han recibido trasplantes de médula en comparación con aquellos que han recibido otros trasplantes. Los pacientes que han recibido trasplantes de médula se someten a quimioterapia y / o radiación ablativa. A continuación se presenta un período de neutropenia y una pérdida de reactividad específica del antígeno. Todos los receptores de trasplantes tienen un período de disminución de la inmunidad mediada por células específica del CMV. El siguiente paso es desconocido; sin embargo, los pacientes con mayor riesgo de enfermedad por CMV desarrollan viremia. Se desconoce el papel que juega la viremia en la fisiopatología de la enfermedad por CMV.

La neumonía por CMV en pacientes inmunocomprometidos puede ser potencialmente mortal, con una incidencia que varía según el tipo de trasplante recibido. Los pacientes que reciben trasplantes de médula, pulmón, corazón, corazón-pulmón, hígado, páncreas-riñón y riñón tienen diferentes niveles de inmunosupresión. Aquellos con mayor riesgo incluyen los receptores de trasplantes de médula ósea y los receptores de trasplantes de pulmón. En pacientes que han recibido trasplantes de médula, la enfermedad por CMV es más probable 30-60 días después del trasplante. La neumonía fatal por CMV es mucho

menos común en pacientes que han recibido trasplantes de órganos sólidos que en aquellos que han recibido trasplantes de médula ósea. Los pacientes pueden presentar inicialmente un infiltrado asintomático en la radiografía de tórax <sup>(30)</sup>.

La presentación clínica más común de la neumonía por CMV es la fiebre y disnea acompañada de un infiltrado intersticial. Los diagnósticos diferenciales de neumonía por CMV en pacientes inmunocomprometidos incluyen neumonía por *Pneumocystis*, infecciones respiratorias virales, hemorragia pulmonar, toxicidad de medicamentos, linfoma recurrente y otras infecciones. No obstante el CMV se detecta con frecuencia en los pulmones de los pacientes con VIH / SIDA, pero generalmente representa la propagación viral y no causa con frecuencia una enfermedad clínicamente significativa. La neumonía por CMV es difícil de tratar, incluso con los antivirales ahora disponibles. La tasa de mortalidad entre los receptores de trasplante de médula ósea con neumonía por CMV fue de aproximadamente el 85% antes de la introducción de ganciclovir e inmunoglobulina específica de CMV. La adición de estos fármacos ha reducido la tasa de mortalidad por neumonía por CMV a 15% -75%. La tasa de mortalidad por neumonía por CMV en los trasplantes de médula ósea que requiere ventilación mecánica es alta, a pesar del tratamiento con ganciclovir e inmunoglobulina. También se observan malos resultados clínicos en pacientes que también están infectados con virus respiratorios comunitarios (para influenza, influenza, virus respiratorio sincitial) y en aquellos que han recibido trasplantes de médula alogénica. Esto sugiere que la gravedad de la neumonía por CMV no es exclusivamente secundaria a las características virales.

Es probable que la enfermedad grave por CMV sea secundaria a la sinergia entre el virus y otros factores, como la radiación, la quimioterapia, los regímenes de acondicionamiento, una respuesta inflamatoria no inmune u otras infecciones. El diagnóstico de neumonía por CMV depende de la recuperación del CMV en pacientes con un resultado positivo en la radiografía de tórax y signos clínicos. El CMV se puede aislar del pulmón con LBA o biopsia de pulmón abierto. En apoyo del diagnóstico, el antígeno CMV o las inclusiones se encuentran con el examen histológico. El CMV aislado de muestras clínicas en ausencia de síntomas clínicos

puede representar colonización viral o replicación subclínica. En muchos casos, la detección de la replicación subclínica en receptores de trasplantes justifica una terapia supresora antiviral. En pacientes infectados con VIH, a menudo no se requiere terapia antiviral en ausencia de enfermedad clínica aparente. La enfermedad GI primaria por CMV en los receptores de trasplantes de órganos sólidos es difícil de tratar y puede recaer <sup>(31)</sup>.

### **EXPLORACIÓN FÍSICA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR CMV**

La mayoría de los pacientes con infección por CMV presentan pocos hallazgos clínicos en el examen físico. La infección primaria por CMV puede ser una causa de fiebre de origen desconocido. Los síntomas cuando son evidentes, se desarrollan de 9 a 60 días después de la infección primaria. Puede existir faringitis, así como crepitaciones finas en el área pulmonar, adenomegalia y esplenomegalia.

Se cree que la mononucleosis por CMV está menos asociada con la faringitis y la adenopatía cervical que la mononucleosis infecciosa por EBV. En un estudio se encontró que la adenopatía cervical era más común en pacientes infectados por VEB que en pacientes infectados por CMV (83 % vs 75%).

### **ESTUDIOS DE LABORATORIO EN PACIENTES CON CMV**

Se ha detectado a través de cultivos (fibroblastos humanos), serologías, análisis de antígenos, PCR y citopatología. El nivel de IgM está elevado en pacientes con infección reciente por CMV, o hay un aumento de 4 veces en los títulos de IgG. Pueden observarse resultados de IgM de CMV falsos positivos en pacientes con infecciones por VEB o VHH-6, así como en pacientes con niveles elevados de factor reumatoide. Algunas pruebas son lo suficientemente sensibles como para detectar el anticuerpo IgM anti-CMV temprano en el curso de la enfermedad (antígeno [nuclear] temprano de CMV, antígeno de cápside viral de CMV) y durante la reactivación de CMV. Al igual que con la infección por EBV, la observación de la reactivación del virus con un resultado positivo de IgM en presencia de anticuerpo IgG no es infrecuente. Se encuentra disponible un ensayo de anticuerpos monoclonales de antígeno temprano inmediato anti-CMV.

Esto reacciona con una proteína temprana y puede detectar la infección por CMV 3 horas después de la infección. Se observa una intensa tinción de la inclusión intranuclear granular gruesa. No se visualiza ninguna otra tinción nuclear o tinción citoplásmica. En la población de trasplantes, se utilizan los análisis de antígenos o PCR (a veces junto con la histopatología) para las determinaciones de diagnóstico y tratamiento <sup>(34)</sup>.

### **Prueba de antígeno**

La antigenemia se define como la detección del antígeno pp65 de CMV en los leucocitos. El ensayo pp65 se usa para detectar proteínas de la matriz mensajera en el virus CMV, ya sea con el ensayo de inmunofluorescencia o con la amplificación del ARN mensajero. Estas proteínas se expresan típicamente solo durante la replicación viral. Las pruebas de antígeno a menudo son la base para la institución de la terapia antiviral en los receptores de trasplantes y pueden permitir la detección de enfermedades subclínicas en pacientes de alto riesgo <sup>(13)</sup>.

Los ensayos de antígenos no se pueden utilizar en pacientes con leucopenia, ya que estas pruebas detectan el antígeno en los neutrófilos.

En pacientes inmunocomprometidos, la antigenemia por CMV baja o moderada puede indicar reactivación o infección. Se ha informado de que el ensayo de antígeno pp65 y la PCR cuantitativa de CMV producen una eficacia similar en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con infección activa por CMV <sup>(14)</sup>.

### **Reacción en cadena de la polimerasa cualitativa.**

La PCR cualitativa se utiliza para detectar el CMV en muestras de sangre y tejidos. La PCR depende de la multiplicación de cebadores específicos para una parte de un gen de CMV. Los cebadores generalmente se unen al área del virus que codifica el antígeno temprano. La PCR cualitativa es extremadamente sensible, pero como el ADN del CMV se puede detectar en pacientes con o sin enfermedad activa, la utilidad clínica de la PCR cualitativa es limitada. Se obtiene un resultado positivo antes de la prueba de antigenemia en receptores de trasplantes con viremia. Los resultados suelen ser negativos en pacientes sin viremia por CMV. Sin embargo en los receptores de trasplantes, un resultado

negativo de la PCR del CMV va en contra de la reactivación, pero no de la infección. Las pruebas de PCR cualitativas disponibles en el mercado se pueden realizar utilizando la prueba NucliSens CMV, una prueba de amplificación basada en la secuencia de ácido nucleico (NASBA, Órganon Teknika Corporation, Durham, Carolina del Norte) <sup>(35)</sup>.

### **Reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa.**

La PCR cuantitativa se ha utilizado para detectar CMV en plasma. La ventaja de la PCR cuantitativa sobre la PCR regular es desconocida. Idealmente, la PCR cuantitativa es tan sensible como la PCR cualitativa y proporciona una estimación del número de genomas de CMV presentes en el plasma <sup>(36)</sup>. Un estudio de más de 3400 muestras de sangre de receptores de trasplante de órganos analizados con CMV PCR y antigenemia pp65 encontró que la PCR cuantitativa en tiempo real para el ADN del CMV podría usarse en lugar de la antigenemia para monitorear la infección por CMV y determinar cuándo iniciar un tratamiento preventivo. Teóricamente, la carga viral de CMV indicaría si la terapia es necesaria porque los pacientes cuya carga viral está por debajo de cierto límite no desarrollarían la enfermedad de CMV. Sin embargo, el nivel de viremia necesario para que se produzca la enfermedad por CMV puede variar según los factores del huésped y el tipo de trasplante de órgano, y esto puede ser necesario determinar empíricamente. Por ejemplo, en la retinitis por CMV, la carga viral tiene un valor predictivo positivo pobre, lo que significa que su utilidad clínica es limitada. En un estudio, se demostró que una carga viral detectable de CMV en el momento del diagnóstico de retinitis por CMV se correlaciona con un aumento de la mortalidad (  $P = 0,007$ ). La participación del tracto GI en el CMV también tiene una mala correlación con la viremia por CMV. Los ensayos de PCR cuantitativos disponibles comercialmente incluyen la prueba COBAS Amplicor CMV Monitor (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN) y varios ensayos de PCR desarrollados en laboratorio. La prueba COBAS Amplicor CMV Monitor mide la viremia en un rango de 600-100,000 copias / mL <sup>(37)</sup>.

En la búsqueda de estandarizar las pruebas de carga viral para el CMV, la FDA aprobó la comercialización en julio de 2012 de un ensayo totalmente

automatizado, la prueba de COVAS AmpliPrep / COBAS TaqMan CMV (prueba de CAP / CTM CMV, Roche Molecular Diagnostics, Pleasanton, CA), que utiliza Un estándar internacional para cuantificar la carga de plasma CMV. Este ensayo está disponible en Europa, pero aún no en los Estados Unidos. Mide la viremia en un rango de 150-10,000,000 copias / mL. Debido a que las cargas virales no son comparables entre los diferentes ensayos, es importante usar la misma prueba y el mismo tipo de muestra (sangre total o plasma) cuando se monitorea a los pacientes a lo largo del tiempo <sup>(38)</sup>.

### **Histopatología**

Las inclusiones intracelulares rodeadas por un halo claro se pueden demostrar con varias tinciones (Giemsa, Wright, hematoxilina-eosina, Papanicolaou). Esto da la apariencia de un "ojo de búho".

El sello distintivo de la infección por CMV es el hallazgo de inclusiones intranucleares compatibles con la infección por herpes virus. La infección por CMV se puede confirmar mediante la hibridación in situ o la tinción directa o indirecta de inclusiones intranucleares utilizando anticuerpos específicos de CMV vinculados a un sistema indicador (por ejemplo, per oxidasa de rábano picante, fluoresceína).

### **Virus de la inmunodeficiencia humana y citomegalovirus.**

El CMV a menudo se aísla de pacientes coinfectados con otros patógenos bacterianos, parasitarios y fúngicos. De hecho, el CMV se puede encontrar en los pulmones de aproximadamente el 75% de los individuos que viven con VIH y tienen neumocistosis. La infección por CMV en la neumonía por *Pneumocystis* no está clara, y el tratamiento de esta última generalmente conduce a la resolución de la neumonía y la hipoxemia, lo que significa que el tratamiento del CMV no suele justificarse en la mayoría de los casos. Por razones desconocidas, la neumonía por CMV sin un patógeno coinfectante es poco común. En pacientes que viven con VIH, el CMV involucra todo el tracto GI. El CMV en el tracto GI superior, se ha aislado de úlceras esofágicas, úlceras gástricas y úlceras duodenales. Los pacientes con enfermedad esofágica pueden presentar disfagia con odinofagia. Ahora, los pacientes con enfermedad por CMV del tracto GI inferior pueden

presentar diarrea (colitis). Sin embargo la colitis por CMV con mucha frecuencia afecta solo el colon derecho, lo que se requiere la realización de una colonoscopia completa y múltiples biopsias para un diagnóstico preciso. Por tanto el diagnóstico de la enfermedad de CMV GI depende de una muestra de biopsia que demuestre las inclusiones intracitoplasmáticas típicas de CMV.

La recuperación del CMV en el cultivo de tejidos puede ser útil, pero es difícil de interpretar debido a la eliminación del CMV. Puede aislarse de muchos sitios diferentes y no está necesariamente asociado con la enfermedad, lo que refuerza la necesidad de un examen histopatológico <sup>(32)</sup>.

La retinitis es la manifestación más común de la enfermedad por CMV en personas que viven con VIH, y ocurre con mayor frecuencia en pacientes con recuentos de CD4 por debajo de 50 células /  $\mu$ L, con tasas de hasta el 40% en esta población. Generalmente los pacientes afectados reportan una disminución de la agudeza visual, fosfenos y pérdida de campos visuales en un lado. En muchos casos, progresa a una afectación bilateral que puede ir acompañada de una enfermedad sistémica por CMV. El examen oftalmológico muestra áreas de color amarillo-blanco con exudados perivasculares. La hemorragia está presente y, a menudo, se dice que tiene un aspecto de "requesón y ketchup". Las lesiones pueden aparecer en la periferia del fondo, pero progresan centralmente. El ganciclovir se ha utilizado para tratar la retinitis por CMV. Desafortunadamente, solo ralentiza la progresión de la enfermedad. Muchos médicos cambian a foscarnet después de que falla el ganciclovir. Los implantes de ganciclovir han surgido como una terapia importante en el tratamiento de la retinitis por CMV. El tratamiento óptimo consiste en implantes de ganciclovir en el vítreo, acompañados de terapia sistémica con ganciclovir. El ganciclovir oral se puede usar para la profilaxis de la retinitis por CMV, pero no se debe usar para el tratamiento. La incidencia de retinitis por CMV ha disminuido desde el uso generalizado de la TAR. En personas que viven con VIH, el CMV puede causar una enfermedad en el sistema nervioso central y periférico <sup>(33)</sup>.

El CMV establece una infección latente, principalmente en los leucocitos y sus células progenitoras y tiene un efecto supresor sobre el sistema inmune. En



personas con alguna inmunosupresión, como es el caso de las PVVS con progresión avanzada de la enfermedad, el riesgo de enfermedad por CMV es muy alto, con posibles síntomas que van desde periodos cortos con fiebre hasta enfermedad grave con afectación a órgano terminal. El grado de inmunosupresión se correlaciona de manera estrecha con el riesgo de enfermedad sintomática, esto aumenta de manera precisa si el conteo de células TCD4 cae por debajo de 100 células/  $\mu$ l. Las manifestaciones más frecuentes de la infección / reactivación por CMV en personas con VIH son la retinitis y la colitis. Hoy en día existe mayor evidencia que sugiere que la infección por CMV tiene un efecto indirecto sobre el VIH, al mejorar la transmisión y la progresión del VIH, con un aumento posterior de la mortalidad, esto a pesar del tratamiento antirretroviral.

Actualmente conocemos que la seroprevalencia de CMV se sitúa alrededor del 50% en la población adulta de manera general en países de ingresos altos, pero en los países de bajos ingresos, como el caso de México, puede llegar hasta más del 80%. Entre los grupos de alto riesgo se encuentran los hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y las personas que viven con VIH, donde de manera general la seroprevalencia es más del 80%. Algunos estudios realizados en África, han demostrado la seroprevalencia de CMV que oscilan entre 55.5% hasta el 85.2%. Así mismo se ha descrito que la prevalencia de la viremia por CMV (con valores de corte que van desde 50 hasta 200 copias/ml) en diferentes poblaciones sin enfermedad por CMV varía desde 1.8 hasta 22.6%.

EL CMV tiene un efecto perjudicial en la función hematopoyética humana que incluye: alteración de la función celular accesoria mediante la inducción de la producción de citoquinas inhibitorias; la perturbación de la función de las células estromales que resulta en la disminución de la producción de factores hematopoyéticos o al alterar la expresión de la molécula de adhesión de la superficie celular y por la infección directa de la células madre o progenitoras hematopoyéticas.

En estudios realizados en países desarrollados, se ha demostrado que el ADN detectable de CMV en plasma (Wohl et al., 2005) o en sangre total

(Deayton et al., 2004 ; Reus et al., 2004 ) son factores predictivos independientes de muerte. Sorprendentemente, un estudio reciente en las PVVS en zonas rurales de Tanzania que utilizaron manchas de sangre seca para detectar la viremia por CMV encontró una relación de riesgo de 5 para la mortalidad en presencia de CMV (Brantsæter et al., 2012 ).

Por tanto en las PVVS el desarrollo de pancitopenia (anemia severa, leucopenia o trombocitopenia) tienen una mortalidad de aproximadamente el 16.66% per se, de la misma manera la mortalidad de los pacientes con inmunosupresión avanzada es del 58%, el tratamiento oportuno de las infecciones oportunistas asociada a terapia de soporte disminuye las complicaciones y mortalidad en esta población.

El diagnóstico o predicción de la enfermedad por CMV se requiere la realización de biopsia, el cual es considerado como el estándar de oro, sin embargo no siempre es posible obtener una muestra de biopsia ya que el procedimiento es más invasivo. Los ensayos de carga viral de CMV de muestras de sangre se usan comúnmente para la predicción de la enfermedad de CMV, ya que tienen una alta sensibilidad y son más fáciles de realizar e interpretar que las otras pruebas. Los datos publicados de pacientes con trasplante muestran que un CV de CMV de 10,000 copias / ml o superior está asociado con un alto riesgo de enfermedad por CMV en pacientes con trasplante de órgano sólido, mientras que un umbral de 1,000 copias / ml se usa para pacientes con trasplante de células madre, ya que están inmunodeprimidos. Estos valores se utilizan para la terapia preventiva en estos grupos de pacientes. Algunos expertos han demostrado un umbral de 2,600 copias / ml, según corresponda, para la terapia preventiva incluso en pacientes con trasplante de órganos sólidos con bajo riesgo de reactivación del CMV. No obstante hay una escasez de datos para el tratamiento de la infección por CMV en pacientes con VIH / SIDA, aunque estos pacientes tienen un espectro similar de manifestaciones de la enfermedad por CMV que los pacientes con trasplantes. Como resultado, la extrapolación de los datos del trasplante se utiliza a menudo para el tratamiento de la infección por CMV en pacientes con VIH / SIDA. Por tanto no se sabe si los pacientes con VIH / SIDA están tan

inmunodeprimidos como los pacientes con trasplantes de órganos sólidos o células madre, lo que dificulta la selección de un umbral CV CMV adecuado para este grupo de pacientes.

El acceso a un diagnóstico adecuado seguido de una terapia antiviral es difícil en entornos con recursos limitados, aunque existe un precedente para la terapia de CMV en pacientes con viremia de CMV > 1,000 copias / ml (Mayaphi et al., 2014), y se recomienda claramente la terapia para aquellos en los que se sospecha o confirma la enfermedad invasiva del órgano terminal.

## **JUSTIFICACIÓN**

La viremia por CMV es común en pacientes con enfermedad avanzada por VIH, y se encuentra asociada con la aparición de enfermedad por CMV y aumento de la mortalidad; incluso en pacientes con TAR. Algunos estudios realizados en África, han descrito que la prevalencia de la viremia por CMV sin enfermedad por CMV va desde 1.8 hasta el 22.6%. Para el diagnóstico o predicción de la enfermedad por CMV se requiere la realización de biopsia, el cual es considerado como el estándar de oro, sin embargo no siempre es posible obtener una muestra de biopsia ya que el procedimiento es más invasivo. Los ensayos de carga viral de CMV de muestras de sangre se usan comúnmente para la predicción de la enfermedad de CMV, ya que tienen una alta sensibilidad y son más fáciles de realizar e interpretar que las otras pruebas. Los estudios que intentan relacionar el grado de CV para CMV con enfermedad a órgano terminal son contradictorios y apuntan a que no hay relación útil. La CV de CMV es una técnica fácil de realizar con resultados rápidos. Hay una escasez de datos para el tratamiento de la infección por CMV en pacientes con VIH / SIDA, aunque estos pacientes tienen un espectro similar de manifestaciones de la enfermedad por CMV que los pacientes con trasplantes. Como resultado, la extrapolación de los datos del trasplante se utiliza a menudo para el tratamiento de la infección por CMV en pacientes con VIH / SIDA. Por tanto no se sabe si los pacientes con VIH / SIDA están tan inmunodeprimidos como los pacientes con trasplantes de órganos sólidos o células madre, lo que dificulta la selección de un umbral CV CMV adecuado para este grupo de pacientes.

El análisis del impacto de la magnitud de la viremia por CMV en personas hospitalizadas con VIH en la presentación y desarrollo de complicaciones servirá para el establecimiento de un umbral apropiado para la profilaxis o tratamiento de forma similar a lo que ocurre en los pacientes pos trasplantados y con ello disminuir la morbi-mortalidad de las personas que viven con VIH.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En pacientes hospitalizados el servicio de Infectología, del Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional “La Raza”, existe gran población de PVVS con sospecha de CMV, por lo que el conocer los diferentes patrones de presentación, así como los diferentes grados de viremia de CMV podría ayudar a mejorar los protocolos de diagnóstico y tratamiento en PVVS con sospecha de enfermedad por CMV y por tanto disminuir la morbi- mortalidad.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la asociación que existe entre la viremia de alto nivel por CMV y el desarrollo de complicaciones intrahospitalarias, incluidas la muerte, en personas que viven con VIH?

## **HIPÓTESIS**

La magnitud de la viremia por CMV se asocia a la presentación clínica de las personas que viven con VIH y al desarrollo de complicaciones derivados de la modulación del sistema inmune.

## **OBJETIVOS**

### **PRINCIPAL**

- Investigar el efecto de la viremia de alto nivel por CMV con el desarrollo de complicaciones intrahospitalarias durante el periodo comprendido entre los años 2015 y 2018 en un centro de referencia.

### **ESPECIFICOS:**

- Identificar los síndromes, signos clínicos y de laboratorio de las personas que viven con VIH y viremia por CMV.
- Organizar los síndromes, signos clínicos y de laboratorio de acuerdo al grado de viremia de CMV
- Determinar la razón de prevalencia de los síndromes, signos clínicos y de laboratorio en pacientes con viremia por CMV de alto y bajo nivel
- Comparar la razón de prevalencia de un resultado desfavorable contra la razón de prevalencia de un resultado favorable de pacientes con viremia de alto y bajo nivel

## **LUGAR DE REALIZACION**

Ciudad de México

Instituto Mexicano del Seguro Social

Unidad de Alta Especialidad Centro Médico Nacional “La Raza”

Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández”.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

- **Población de estudio:**

Se incluirán expedientes de pacientes que hayan sido hospitalizados a cargo del servicio de infectología del Hospital de Infectología del CMN “La raza” en el periodo comprendido entre el primero de enero del 2015 hasta el 31 de diciembre del 2018 con diagnóstico de infección por VIH reciente o

tardía sin experiencia a tratamiento antirretroviral, Se recabara la información de expedientes clínicos de PVVS, mayores de 15 años a los cuales se identificó viremia por CMV utilizando pruebas de biología molecular.

. Se procederá a la recolección de los siguientes datos del expediente clínico: Información clínica y demográfica, antecedente de comorbilidades, resultados de exámenes de laboratorio, tiempo de duración de la infección por VIH.

- **Ámbito geográfico :**

Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández”

- **Limites en el tiempo:**

Enero del 2015 a diciembre del 2018

- **Tipo y diseño de estudio**

Estudio clínico de tipo observacional, analítico, prospectivo.

- **Tipo de Muestra**

La muestra será no probabilística de casos consecutivos durante el periodo de estudio 2015 a 2018.

- **Grupos del estudio**

Grupo exposición, paciente con viremia por CMV mayor 1000 copias

Grupo sin exposición, paciente con viremia por CMV menor a 1000 copias

**Tamaño de muestra**

Se utilizara la fórmula para una población infinita. Algunos estudios realizados en África, han descrito que la prevalencia de la viremia por CMV sin enfermedad por CMV en PVVS con una media del 12%, ese será el parámetro que usaremos para la fórmula.

$$n = \frac{z^2(PQ)}{a^2} = \frac{3.8416(0.12 \times 0.88)}{0.05^2} = \frac{0.4056}{0.0025} = 162.24$$

Donde

n= tamaño de muestra

z= valor de z

P= frecuencia de viremia de CMV en PVVS

Q= 1-P

a= valor de p

### **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

- **Criterios de inclusión**
  - Pacientes hombres o mujeres mayores de 16 años, hospitalizados en el servicio de infectología del HI CMNR “La Raza” entre enero del 2015 a diciembre del 2018.
  - Pacientes diagnosticados con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana a través de prueba de ELISA y confirmados por Western-Blot y/o Carga Viral para VIH.
  - Pacientes con resultados en el expediente de carga viral para CMV
- **Criterios de exclusión**
  - Pacientes con VIH y viremia por CMV o enfermedad a órgano terminal por CMV diagnosticados en laboratorios externos al Instituto Mexicano del Seguro Social
  - Pacientes que hubieran estado tomado terapia antirretroviral al momento de la identificación de viremia por CMV
- **Criterios de eliminación**
  - Pacientes que no tengan información suficiente registrada en su expediente clínico para realizar el análisis de los datos.



## **VARIABLES DEL ESTUDIO**

- Variables dependientes
  - Anemia.
  - Leucopenia.
  - Trombocitopenia.
  - Pancitopenia.
  - Diarrea.
  - Hematoquecia.
  - Neumonía /neumonitis.
  - Hipoxemia.
  - Hepatomegalia.
  - Esplenomegalia.
  - Adenomegalias.
  - Síndrome infiltrativo
  - Retinitis.
  - Hepatitis.
  - Colestasis.
  - Ingreso a UCI
  - Ventilación mecánica
  - Días de estancia hospitalaria
  - Hemorragia digestiva.
  - Transfusión masiva
  - Necesidad de terapia transfusional
  - Muerte
  - Síndrome por CMV.
  
- Variable independiente
  - Carga viral para CMV

- Variables modificadoras del efecto
  - Edad.
  - Género.
  - Conteo de CD4
- Factores de confusión
  - Carga viral para VIH
  - Coinfección por bacterias, micobacterias u hongos

## OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION	TIPO	NATURALEZA / ESCALA	ESTADISTICO	INDICADOR
Edad	Número de años cumplidos desde el nacimiento hasta toma de la muestra.	Interviniente	Cuantitativa Razón	Tendencia central	Edad en años
Sexo	Grupo al que pertenecen los seres humanos, entendido este desde un punto de vista sociocultural en lugar de exclusivamente biológico, basado en características fenotípicas y presupone dos posibilidades femenino o masculino.	Interviniente	Cualitativa Nominal	Frecuencia	Femenino / Masculino
Anemia	Disminución de la hemoglobina por debajo de 13g/L en los hombres o 12g/L en las mujeres. <u>Anemia Grado 1 de la OMS.</u> Disminución de la hemoglobina entre 13 y 10 g/L. <u>Anemia Grado 2 de la OMS.</u> Disminución de la hemoglobina entre 9.9 y 8 g/L.	Dependiente	Cuantitativa Razón	Tendencia central	g/dl

	<p><u>Anemia Grado 3 de la OMS.</u> Disminución de la hemoglobina entre 7.9 y 6 g/L.</p> <p><u>Anemia Grado 4 de la OMS.</u> Disminución de la hemoglobina menor de 6 g/L.</p>				
Leucopenia	Recuento de leucocitos en sangre periférica inferior a 4000/mm <sup>3</sup> ,	Dependiente	Cuantitativa Razón	Tendencia central	10 <sup>3</sup> /μl
Trombocitopenia	<p>Recuento de plaquetas en sangre periférica menor a 150,000 /ml</p> <p><u>Trombocitopenia grado 1 de la OMS</u> Recuento de plaquetas en sangre periférica entre 150,000 /ml y 75,000 /ml</p> <p><u>Trombocitopenia grado 2 de la OMS:</u> Recuento de plaquetas en sangre periférica entre 75,000 /ml y 50,000 /ml</p> <p><u>Trombocitopenia grado 3 de la OMS:</u> Recuento de plaquetas en sangre periférica entre 50,000 /ml y 25,000 /ml</p> <p><u>Trombocitopenia grado 4 de la OMS:</u> Recuento de plaquetas en sangre periférica entre menor de 25,000/ml</p>	Dependiente	Cuantitativa Razón	Tendencia central	x 10 <sup>3</sup>
Pancitopenia	La situación en la que existe una reducción simultánea en el número de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas en la sangre.	Dependiente	Cualitativa Nominal	Proporción	Si/No.
Diarrea	La deposición, tres o más veces al día (o con una frecuencia mayor que la normal para la persona)	Dependiente	Cualitativa Nominal	Proporción	Si/No.

	de heces sueltas o líquidas.				
Hematoquecia	Deposiciones de sangre rutilante, roja, fresca y brillante que puede preceder a la defecación, ir mezclada con ella o ser independiente de aquélla.	Dependiente	Cualitativa Nominal	Proporción	Si/No.
Neumonía	Tipo de infección respiratoria aguda que afecta a los pulmones.	Dependiente	Cualitativa Nominal	Proporción	Si/No.
Hipoxemia	Disminución anormal de la presión parcial de oxígeno en la sangre arterial por debajo de 60 mmHg. También se puede definir como una saturación de oxígeno menor de 88%.	Dependiente	Cualitativa Nominal	Proporción	Si/No.
Hepatomegalia	Se define por USG cuando el diámetro longitudinal de lóbulo derecho > 150 mm o el diámetro anteroposterior de lóbulo izquierdo > 50 mm.	Dependiente	Cualitativa Nominal	Proporción	Si/No.
Esplenomegalia	Se define por un peso mayor de 250g y una anchura sonográfica mayor de 4cm, diámetro mayor de 7cm y longitud mayor de 11cm.	Dependiente	Cualitativa Nominal	Proporción	Si/No.
Adenomegalia	Aumento del tamaño de uno o varios ganglios linfáticos mayor a 1 cm de diámetro con o sin síntomas inflamatorios de etiología diversa, epitrocLEAR mayor de 0.5 cm e inguinal mayor de 1.5 cm.	Dependiente	Cualitativa Nominal	Proporción	Si/No.
Retinitis	Infección ocular viral grave de la retina, la capa nerviosa sensible a la luz que recubre la parte posterior del ojo, definida	Dependiente	Cualitativa Nominal	Proporción	Si/No.

	por medico oftalmólogo.				
Hepatitis	Elevación de las aminotransferasas hepáticas (alanina aminotransferasa o aspartato aminotransferasa) a 2 veces el límite superior de lo normal.	Dependiente	Cualitativa Nominal	Proporción	Si/No.
Colestasis	Elevación desproporcionada de la fosfatasa alcalina en comparación con las aminotransferasas séricas. La bilirrubina sérica puede estar elevada Las pruebas de función sintética pueden ser anormales.	Dependiente	Cualitativa Nominal	Proporción	Si/No.
Ingreso a UCI	Paciente que requiere apoyo del servicio de cuidados críticos.	Dependiente	Cualitativa Nominal	Proporción	Si/No.
Ventilación mecánica	Paciente que requiere soporte respiratorio avanzado	Dependiente	Cualitativa Nominal	Proporción	Si/No.
Hemorragia digestiva	Se refiere a cualquier sangrado que se origine en el tubo digestivo	Dependiente	Cualitativa Nominal	Proporción	Si/No.
Trasfusión masiva	Requerimiento transfusional equivalente a una volemia en 24 horas, que corresponde a $\geq 10$ concentrados de hematíes (CH) en 24 horas.	Dependiente	Cualitativa Nominal	Proporción	Si/No.
Muerte	Cese de las constantes vitales de manera irreversible.	Dependiente	Cualitativa Nominal	Proporción	Si/No.
Síndrome de CMV	Detección de CMV en sangre por aislamiento viral, cultivo rápido, antigenemia o NAT, junto con al menos 2 de los siguientes criterios:	Dependiente	Cualitativa Nominal	Proporción	Si/No.

	<p>O Fiebre <math>\geq 38</math> ° C durante al menos 2 días.</p> <p>O Malestar nuevo o mayor (grado de toxicidad 2) o fatiga nueva o mayor (grado de toxicidad 3) (Instituto Nacional del Cáncer: Criterios de terminología común para eventos adversos, versión 4.0).</p> <p>oLa leucopenia o neutropenia en 2 mediciones separadas al menos 24 horas de diferencia, que se define como un recuento de glóbulos blancos (WBC) de <math>&lt; 3500</math> células / l, si el recuento de leucocitos antes del desarrollo de los síntomas clínicos fue <math>\geq 4000</math> células / l, o una Disminución de WBC <math>&gt; 20\%</math>, si el recuento de WBC previo al desarrollo de los síntomas clínicos fue <math>&lt; 4000</math> células / <math>\mu\text{L}</math>. Los recuentos de neutrófilos correspondientes son <math>&lt; 1500</math> células / <math>\mu\text{L}</math> o una disminución de <math>&gt; 20\%</math> si el recuento de neutrófilos antes del inicio de los síntomas fue <math>&lt; 1500</math> células / <math>\mu\text{L}</math>.</p> <p>o Linfocitos atípicos mayores o iguales al 5%.</p> <p>O La trombocitopenia se define como un recuento de plaquetas de <math>&lt; 100\ 000</math> células / <math>\mu\text{L}</math> si el recuento de plaquetas antes del desarrollo de los síntomas clínicos fue <math>\geq 115\ 000</math></p>				
--	---	--	--	--	--

	<p>células / <math>\mu\text{L}</math> o una disminución de &gt; 20% si el recuento de plaquetas antes del desarrollo de los síntomas clínicos fue &lt;115 000 células / <math>\mu\text{L}</math>.</p> <p>O Elevación de las aminotransferasas hepáticas (alanina aminotransferasa o aspartato aminotransferasa) a 2 veces el límite superior de lo normal (aplicable a los receptores de trasplantes no hepáticos).</p>				
Presentación de diagnóstico de infección por VIH	<p>Tardía/o: personas que llegan al cuidado hospitalario con un número de CD4 de &lt;350 céls/mm<sup>3</sup> o con una enfermedad definitoria de SIDA, independientemente del número de linfocitos CD4.</p> <p>Presentación con Enfermedad VIH Avanzada: personas que llegan al cuidado con un número de linfocitos CD4 &lt;200 cels/mm<sup>3</sup> o con un evento sida, independientemente del número de linfocitos CD4.</p>	Independiente	Cuantitativa Razón	Tendencia central	Células /mm <sup>3</sup>
Carga viral para VIH	<p>Es la cantidad de material genético del VIH en sangre, se expresa en copias/ml</p> <p>Grupo 1: Paciente con carga viral para VIH &lt;100,000 copias/ml.</p> <p>Grupo 2: Paciente con carga viral para VIH &gt; 100, 000 copias/ml.</p>	Independiente	Cuantitativa Razón	Tendencia central	Copias/ml

	Grupo 3: Pacientes con carga viral para VIH >500, 000 copias/ml.				
Recuento de absoluto de linfocitos T CD4	<p>Grupo 1: paciente con un número de linfocitos T CD4 mayor de 200 cel. / mm3</p> <p>Grupo 2: pacientes con un número de linfocitos T CD4 entre 199 cel./ml y 100 cel./ mm3</p> <p>Grupo 3: pacientes con un número de linfocitos T CD4 entre 99 cel. /ml y 50 cel/ mm3</p> <p>Grupo 4: paciente con un numero de linfocitos T CD4 menor de 50 cel./ mm3</p>	Independiente	Cuantitativa Razón	Tendencia central	Células /mm3
Carga viral para CMV	<p>Es la cantidad de material genético del CMV en sangre, se expresa en copias/ml</p> <p><u>Viremia de bajo nivel:</u> Pacientes con detección de material genético de CMV en sangre &gt; 20,000 copias/ml</p> <p>Grupo 1: Pacientes con carga viral para CMV entre 20,000 copias/ml y 10,000 copias/ml</p> <p>Grupo 2: Pacientes con carga viral para CMV entre 10,000 copias /ml y 5000, copias/ml</p> <p>Grupo 3: pacientes con carga viral para CMV &lt; 5,000 copias/ml</p> <p><u>Viremia de alto nivel:</u> Pacientes con detección de material genético de CMV en sangre &gt;20,000</p>	Independiente	Cuantitativa Razón	Tendencia central	Copias/ml



	copias/ml				
Confección bacteriana, fúngica o viral.	Se define como todo paciente que tiene 2 o más enfermedades infecciosas a la vez, con cultivo positivo en cualquier muestra para bacterias, hongos y serología para virus de VHA, VHB y VHC.	Independiente	Cualitativa Nominal	Proporción	Si/no

### ANÁLISIS DE DATOS

El análisis estadístico se realizara con estadística descriptiva y se utilizara la prueba de Ji cuadrada o prueba exacta de Fisher. En el caso de las variables cuantitativas se utilizará T de student o U de Mann Whitney según corresponda. El desenlace principal para esta análisis es el desarrollo de complicaciones intrahospitalarias (ingreso a UCI, ventilación mecánica, hemorragia digestiva, transfusión masiva o muerte). Los datos se reportan como razón de riesgo, intervalos de confianza del 95% y considerara significancia estadística  $P < 0.05$ . El análisis estadístico será realizado usando el programa SPSS versión 22.0 de IBM analytics

### ASPECTOS ETICOS

El desarrollo de esta investigación es realizada de acuerdo a lo establecido en la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos, la cual en el Título Quinto referente a la investigación en salud, hace mención a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica contribuyendo a la solución de problemas en materia de Salud sin exponer a riesgos innecesarios a los pacientes. Así mismo el reglamento de la Ley General de Salud en el Título Segundo hace mención que toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio debe prevalecer respeto, dignidad, bienestar y protección de sus derechos

Al tratarse de un estudio clínico, observacional, transversal descriptivo, retrospectivo la información requerida para el estudio se tomará de base de datos y expedientes clínico físico y electrónico del hospital de infectología del CMN “la Raza” sin involucro de procedimientos que pongan en riesgo la salud, o dignidad de los sujetos incluidos en el estudio.

Por tanto, de acuerdo con la Ley General de Salud, al tratarse de un estudio basado en documentación retrospectiva (información obtenida de expedientes), se trata de un estudio sin riesgo para los participantes por lo que no se requiere consentimiento bajo información verbal o escrito. Por otra parte, se mantendrá en todo momento la confidencialidad de los pacientes, con apego a la Declaración de Helsinki y a las Buenas Prácticas.

## **RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD**

- **Recursos humanos** Conformado por un médico residente con apoyo de un asesor metodológico que a su vez también es médico adscrito al servicio de Infectología adultos del Instituto Mexicano del Seguro Social Hospital de Infectología Centro Médico Nacional “La Raza”
- **Recursos físicos y materiales** Material para la captura y procesamiento de los datos.
  - Computadora portátil VAIO 2008, SONY ®,
  - Microsoft Office ®,
    - Microsoft Excel ®
    - Microsoft Word ®
- **Material de consumo**; hojas de papel para anotaciones, plumas, calculadora.
- **Financiamiento** La elaboración de este trabajo no supone gasto en su elaboración, al tomar todos los datos del expediente clínico.
- **Factibilidad** El presente estudio es factible solo se necesita obtener datos generales del paciente y el tiempo en que se realiza la toma de decisiones sobre el tratamiento los cuales se anotaran en un formato estandarizado,

toma poco tiempo, es un procedimiento sencillo y no se necesita contacto directo con el paciente. Así mismo no requiere de gran inversión financiera. El equipo de investigación tiene la experiencia clínica para la determinación de los riesgos cardiovasculares así como para la realización del protocolo de investigación.

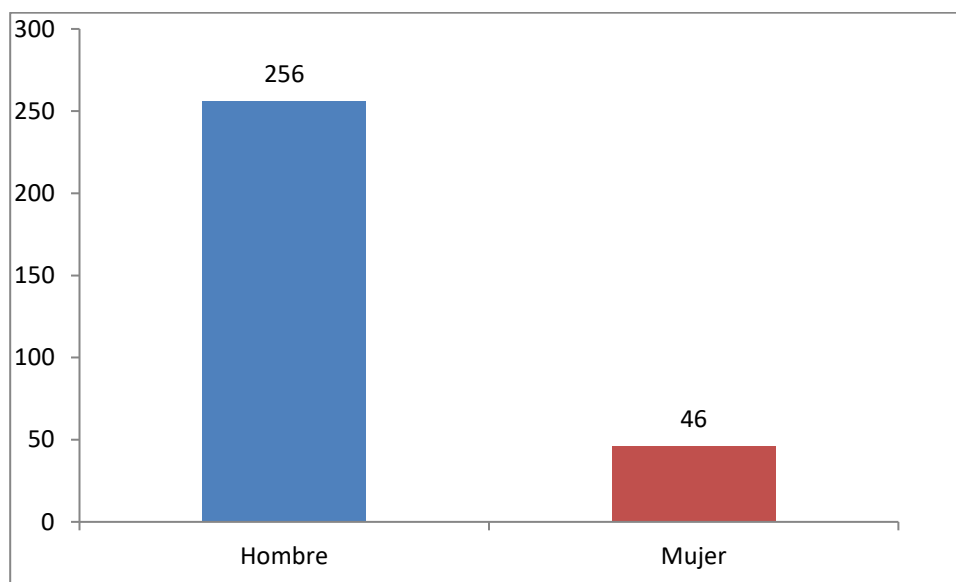
**FORMACIÓN DE RECURSOS.** Este trabajo de investigación servirá para que el Dr. Esaul Cuevas Rodríguez, obtenga su Diploma como Médico infectólogo por parte del IMSS, así como el Título como Médico Especialista en Medicina (Infectología) por parte de la Universidad Nacional Autónoma de México

**DIFUSIÓN.** Los resultados de este estudio serán enviados para revisión y eventual publicación en revistas de infectología.

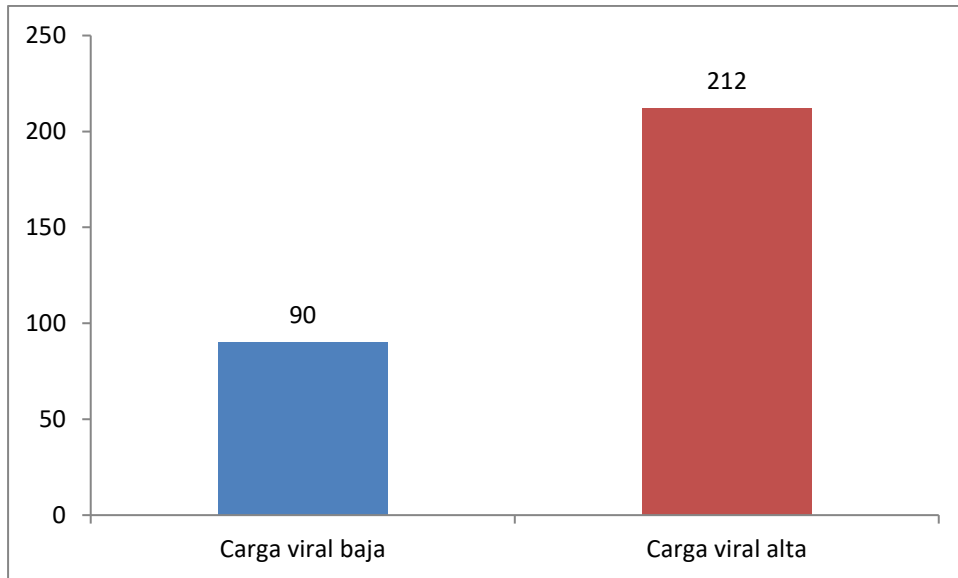
Cronograma

## **RESULTADOS**

En este estudio analítico, observacional prospectivo (cohorte histórica) se revisaron 341 expedientes de los cuales se obtuvo una muestra de 302 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión para el análisis estadístico de estos 256 pacientes (84.6%) fueron del género masculino y 46 (15.4%) eran del género femenino (grafica 1); con una edad promedio de 40 años (DE  $\pm 9.09$ ), rango de 18 a 71 años. Se encontró que la media del recuento de linfocitos T CD4 fue de 104 células/ $\mu\text{l}$  (DE  $\pm 752.979$ ), Así mismo se consideró que del total de la muestra, 212 pacientes tienen carga viral alta (70 %), mientras que 90 pacientes (30%) se encontró que tienen con carga viral baja para VIH. (Grafica 2).

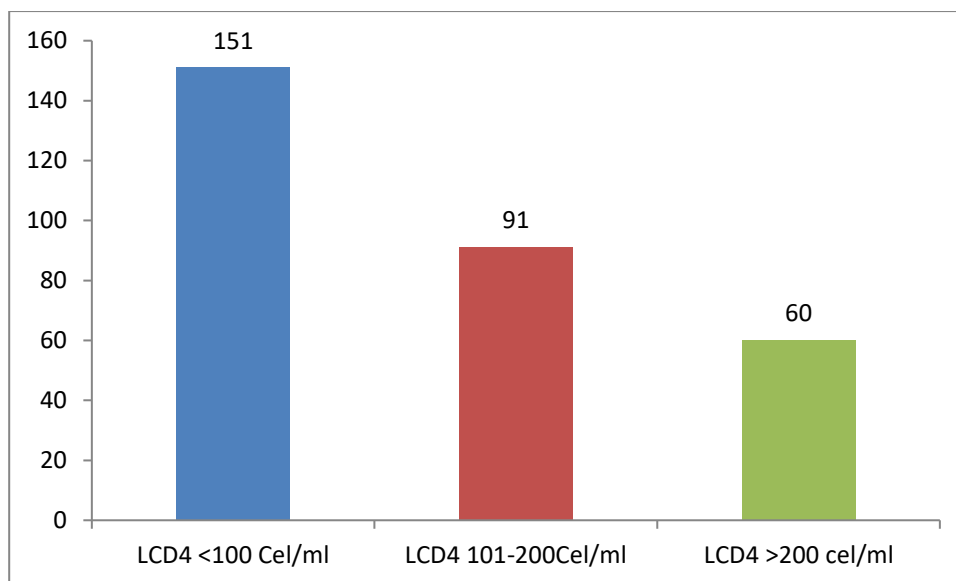


**Grafica 1:** Muestra la frecuencia de pacientes con diagnóstico de VIH de acuerdo al sexo.



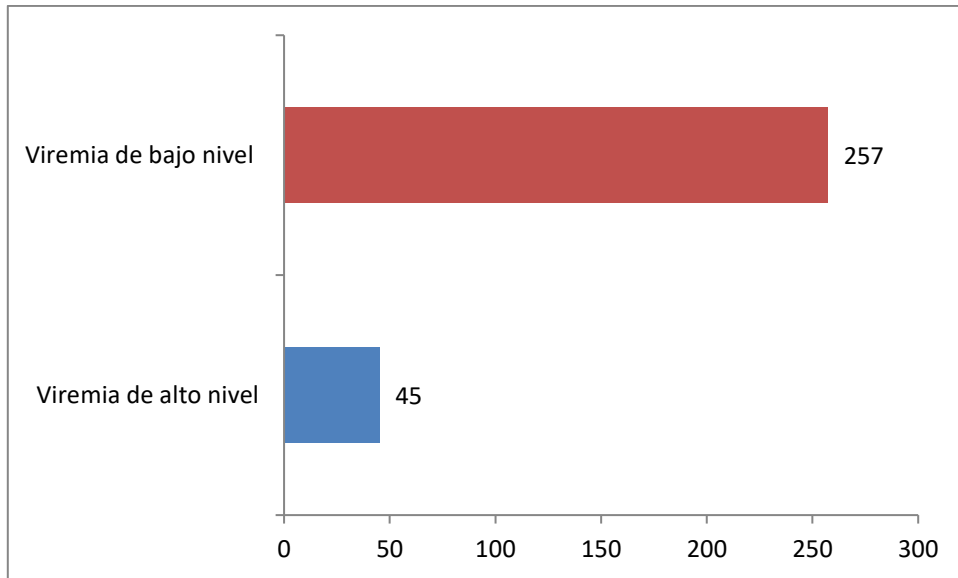
**Grafica 2:** Muestra la frecuencia de pacientes con carga viral baja y carga viral alta para VIH.

En nuestro estudio se encontró que 151 pacientes (50%) tuvieron un recuento de linfocitos T CD4 < 100 células/ $\mu$ l; 91 pacientes (30%) tuvieron un recuento de linfocitos TCD4 >200 células/ $\mu$ l y 60 pacientes (20%) tuvieron un recuento de linfocitos TCD4 > 200 células/ $\mu$ l (Grafica 3).



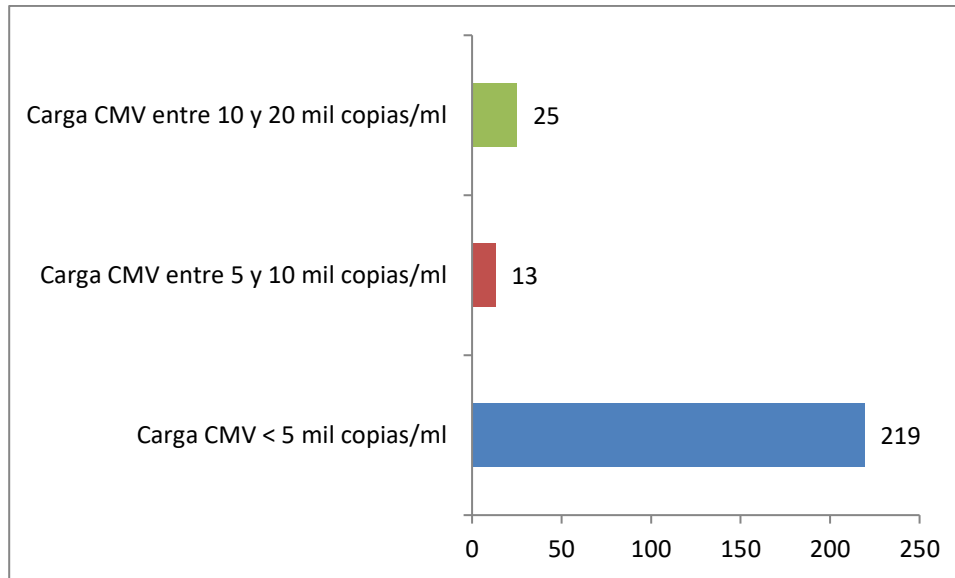
**Grafica 3:** Muestra la frecuencia de pacientes con linfocitos T CD4.

Con respecto a carga viral de CMV se encontró que 257 (85%) tenía viremia de bajo nivel y que 45 pacientes (15%) tenía viremia de alto nivel. (Gráfica 4)



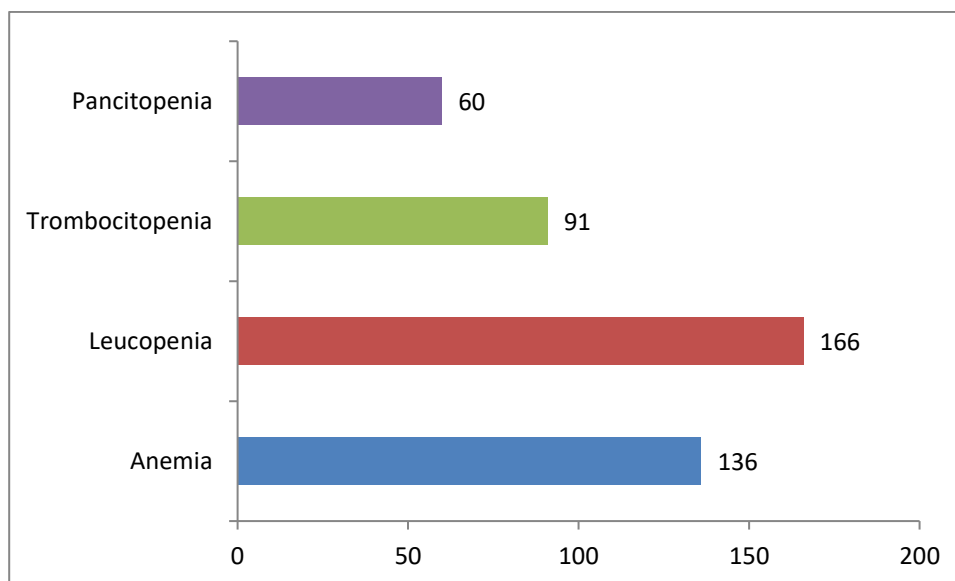
**Gráfica 4:** Muestra la frecuencia de viremia por CMV en personas que viven con VIH.  $p= 0.05$

No obstante, en nuestro estudio encontramos la siguiente distribución en pacientes que tenían carga viral baja para CMV: 219 pacientes (85%) tenían carga viral de CMV menor de 5 mil copias /ml; así mismo 25 individuos (10%) presentaron carga viral de CMV en sangre entre 9 y 5 mil copias/ml mientras que tan solo 13 pacientes (5%) presentaron viremia entre 10 y 20 mil copias por mililitro. (Gráfico 5).



**Gráfica 5:** Muestra la frecuencia de niveles de viremia de bajo nivel de CMV  $p=0.05$

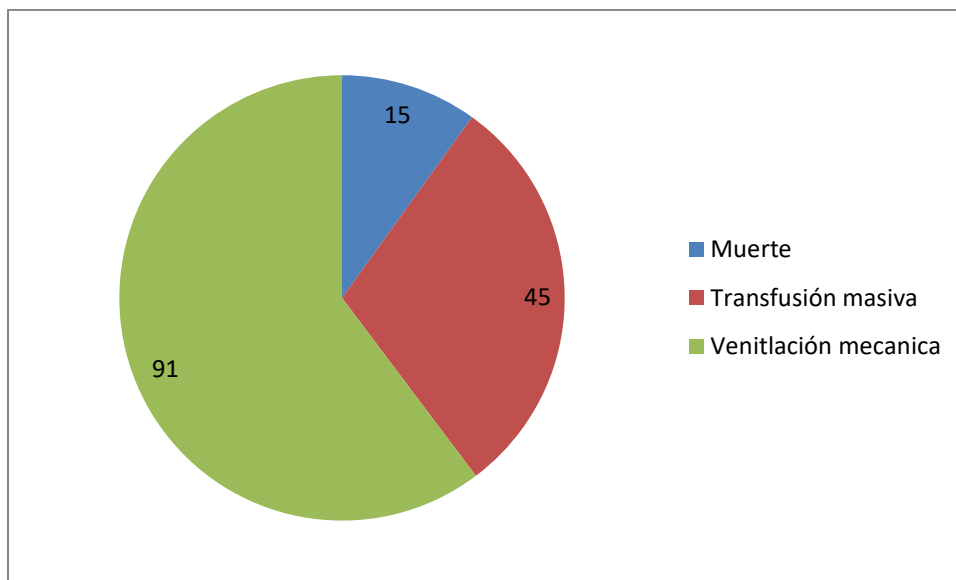
En nuestra población encontramos que las principales alteraciones hematológicas que tenían nuestros pacientes correspondían a 166 (45%) tenían leucopenia; 136 pacientes desarrollaron anemia (45%) y 91 (30%) desarrollaron trombocitopenia, y en general hasta el 20 % (60 pacientes) desarrollaron pancitopenia. (Gráfica 6).



**Gráfica 6:** Muestra la frecuencia de pacientes con trastornos hematológicos y viremia por CMV en pacientes con VIH.  $p=0.05$

Se calcularon las principales complicaciones intrahospitalarias en pacientes que viven con VIH y viremia por CMV. De las cuales 91 pacientes requirieron ventilación mecánica invasiva (30%), 45 pacientes (15%) requirieron de transfusiones masivas y 15 pacientes (5%) murieron durante la hospitalización.

(Gráfica 7)



**Gráfica 7:** Muestra a las principales complicaciones intrahospitalarias en pacientes que viven con VIH y viremia por CMV.

## **DISCUSIÓN.**

En nuestra cohorte historia con respecto a la evaluación de laboratorio en pacientes que viven con VIH en hospital de referencia de la ciudad de México, se encontró una asociación constante entre la viremia por CMV, en la cual los niveles más altos de la misma se asociaban a mayor riesgo de muerte. La mayor parte de los pacientes presentaban en un estadio avanzado de la enfermedad con carga viral para VIH elevada y un conteo de linfocitos T CD4 menores de 100 cel./ml.

En un pequeño estudio de mujeres embarazadas en Kenia, el 17% tenía viremia por CMV; la mediana del recuento de CD4 fue de 335 células /  $\mu$ l entre las personas con viremia por CMV y 420 células /  $\mu$ l entre las personas sin viremia. La



supervivencia posparto fue más corta entre las mujeres con viremia por CMV. Entre 377 adultos recién diagnosticados con infección por VIH en Camboya, el 55.2% tenía viremia por CMV; Esta alta prevalencia puede explicarse por el grupo severamente inmunodeprimido con un recuento medio de CD4 de 30 células /  $\mu$ l.

Los estudios en EUA y Europa entre pacientes con AVR, también han encontrado asociaciones entre la viremia por CMV y un mayor riesgo de muerte, con índices de riesgo que varían de casi 2 a 5 años después de controlar otros indicadores de progresión de la enfermedad como es el recuento de linfocitos T CD4 y la carga viral para VIH. En algunos estudios se ha informado que el riesgo de muerte tiene una asociación lineal con la concentración de ADN de CMV, en estudios como el de *Bowen y col . y Spector et al.* Informó que cada aumento de log 10 en la carga de ADN del CMV se asoció con un aumento de mortalidad de 1.9 y 2.2 veces, respectivamente. Entre los adultos en Camboya, *Micol et al.* Encontraron que la carga viral de CMV mayor a 3.1 log 10 copias / ml se asoció independientemente con la muerte. La asociación entre la viremia por CMV y el aumento de la mortalidad en pacientes infectados por el VIH, incluso en el contexto de ART, también se había informado durante mucho tiempo. De 6 estudios publicados que examinaron la asociación entre la viremia por CMV y el riesgo de muerte en pacientes en tratamiento antirretroviral combinado en países de altos ingresos solo 1 no encontró tal asociación. Lo más importante, en los 3 estudios que utilizaron ensayos cuantitativos de ADN del CMV, se encontró una asociación entre el riesgo de mortalidad y los niveles de viremia por CMV. En un estudio realizado por *Nicolas Durier, Jintanat Ananworanich et al.* Encontraron que tan solo un ADN de CMV > 500 copias / ml (2.7 log 10 ) se asoció con un mayor riesgo de muerte.

La evaluación de causalidad es difícil, por lo que no podemos determinar si una viremia por CMV más alta aumenta directamente el riesgo de muerte o si es un marcador de mayor riesgo de mortalidad atribuible, independientemente del recuento de linfocitos T CD4. En algunos estudios realizados en África, se documentado que el mecanismo de acción del CMV sobre el riesgo de muerte es independiente de su acción con el ARN del VIH en plasma. Un análisis global

reciente en 309 435 pacientes de 48 países mostró que en 2010, la mediana del recuento de células CD4 al inicio de ART todavía estaba muy por debajo de 200 células / mm<sup>3</sup> en países de ingresos bajos y medios. Además, como *Deayton et al* ya ha sugerido en 2004, que se realice un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de la terapia preventiva con valganciclovir en pacientes con que viven con VIH con viremia por CMV y que se encuentren gravemente inmunosuprimido que inicia ARV.

Durante los 3 años de brindar atención asistencial se han llevado a cabo estudios descriptivos sobre los problemas de salud más comunes que experimentan las personas que viven con VIH atendidas en el hospital de infectología. A la fecha a pesar del tratamiento antirretroviral gratuito, más del 40% de las personas llegan a los servicios de salud con inmunosupresión avanzada en los que la infección por cmv puede ser un factor de morbi- mortalidad. No hay otro hospital en México como el hospital de infectología que atienda a tantos pacientes con inmunosupresión avanzada por lo que la experiencia en el manejo, diagnóstico y validez de los resultados serán de gran utilidad para la comunidad científica.

Concluimos en nuestro estudio que existen asociaciones entre la viremia por CMV y el mayor riesgo de muerte en personas que viven con VIH, con estadio avanzado. Se pueden justificar investigaciones adicionales sobre intervenciones para prevenir la viremia subclínica por CMV con un alto número de copias.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES 2018-2019												
	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT
Delimitación del tema												
Revisión bibliográfica												
Elaboración del protocolo												
Planeación operativa												
Recolección de datos												
Análisis de datos												
Escritura de la tesis												

**Planeado y ejecutado**

**HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”  
HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA “DR. DANIEL MÉNDEZ HERNÁNDEZ”**

Hoja de recolección de datos del protocolo: “Viremia por CMV de alto nivel como factor de riesgo para complicaciones intrahospitalarias en personas que viven con VIH en el Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández”. Estudio retrospectivo de 3 años”

Número consecutivo de paciente: \_\_\_\_\_  
Nombre del paciente: \_\_\_\_\_  
Número de seguridad social: \_\_\_\_\_  
Sexo: (1) Masculino (2) Femenino  
Edad: \_\_\_\_\_ años.

**ANTECEDENTES:**

Fecha del diagnóstico de infección por VIH: \_\_\_\_\_  
Carga viral actual: \_\_\_\_\_ cp/ml. LyTCD4 actuales: \_\_\_\_\_ cel/mm<sup>3</sup> \_\_\_\_\_ %  
Relación LyTCD4/CD8 actuales: \_\_\_\_\_  
Carga viral para CMV \_\_\_\_\_ cp/ml  
Tratamiento antirretroviral actual: \_\_\_\_\_  
Estadio clínico de La infección por VIH AL diagnóstico:  
A \_\_\_\_\_ B \_\_\_\_\_ C \_\_\_\_\_  
1 \_\_\_\_\_ 2 \_\_\_\_\_ 3 \_\_\_\_\_

**MANIFESTACIONES CLINICAS**

1. Fiebre: \_\_\_\_\_
2. Adenomegalia: \_\_\_\_\_
3. Hepatomegalia: \_\_\_\_\_
4. Espelenomegalia: \_\_\_\_\_
5. Diarrea: \_\_\_\_\_
6. Hematoquecia: \_\_\_\_\_
7. Neumonía: \_\_\_\_\_
8. Afectación ocular: \_\_\_\_\_
9. Hepatitis: \_\_\_\_\_
10. Síndrome colestasico: \_\_\_\_\_
11. Síndrome de CMV: \_\_\_\_\_

**VARIABLES DE LABORATORIO:**

1. Hemoglobina: \_\_\_\_\_ g/dl
2. Leucocitos: \_\_\_\_\_ 10<sup>3</sup> /µl
3. Plaquetas: \_\_\_\_\_ x 10<sup>3</sup>
4. ALT: \_\_\_\_\_ UI/L
5. AST: \_\_\_\_\_ UI/L
6. Fosfatasa alcalina \_\_\_\_\_ UI/L

7. Bilirrubina directa \_\_\_\_\_ mg/dl
8. Bilirrubina Indireta \_\_\_\_\_ mg/dl
9. Presión Parcial de Oxígeno \_\_\_\_\_ mmHG
10. Saturación de Oxígeno \_\_\_\_\_ %
11. Cultivos para Bacterias \_\_\_\_\_
12. Cultivos para Hongos \_\_\_\_\_
13. Serología para virus de hepatitis A \_\_\_\_\_
14. Serología para virus de hepatitis B \_\_\_\_\_
15. Serología para virus de hepatitis C \_\_\_\_\_

**OTRAS CONSIDERACIONES:**

1. Necesidad de transfusión: Si ( ) No ( ) Número de paquetes ( )
2. Necesidad de Ventilacion Mecanica Si ( ) No ( )
3. Dias de estancia intrahospitalaria numero de dias ( )
4. Muerte durante la estancia intrahospitlaria Si ( ) No ( )
5. Estudio de imagen: Si ( ) No ( )
6. Hallazgos en estudio de imagen \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_
7. Estudios Histopatologico Si ( ) No ( )
8. Hallazgos en estudio histopatologico \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**No requiere carta de consentimiento**

El presente trabajo corresponde a una investigación sin riesgo para el paciente con base en el artículo 17 de la Ley Federal de Salud en materia de investigación para la salud en nuestro país, éste (Capítulo I/ titulo segundo: de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos: se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio). Debido a que sólo se revisaran expedientes clínicos no implica riesgo para el paciente por lo que es categoría I investigación sin riesgo, y se mantendrá la confidencialidad de los pacientes.

## **REFERENCIAS:**

1. UNAIDS. *Fast-Track: Ending the AIDS Epidemic by 2030*. Geneva, UNAIDS, 2014.
2. Weber R, Ruppik M, Rickenbach M *et al*. Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV cohort study. *HIV Med* 2013; 14: 195–207.
3. CENSIDA. Estimaciones preliminares. México 2017.
4. Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología. Registro Nacional de Casos de VIH/Sida (Datos al 31 de diciembre de 2016); 2016.
5. Mortalidad por VIH/Sida en México, 2015. México: CENSIDA, 2017.
6. Crabtree-Ramírez B, Caro-Vega Y, Shepherd BE, Wehbe F, Cesar C, Cortés C, *et al*. Cross-sectional analysis of late HAART initiation in Latin America and the Caribbean: late testers and late presenters. *PLoS ONE* 2011;6(5): e20272. <http://doi.org/chd28k>.
7. Grinsztejn B, Luz PM, Pacheco AG, Santos D, Velasque V, Moreira RI, *et al*. Changing mortality profile among HIVinfected patients in Rio de Janeiro, Brazil: Shifting from AIDS to Non-AIDS related conditions in the HAART era. *Plos One* 2013;8(4): e59768. <http://doi.org/bnd3>
8. Jabs DA, Van Natta ML, Kempen JH, *et al*. Characteristics of patients with cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol.* Jan 2002;133(1):48-61. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11755839>.
9. MARTIN-ONRAET, Alexandra *et al*. Mortalidad hospitalaria en pacientes con infección por VIH: a diez años del acceso universal a TARAA en México. *Salud pública Méx* [online]. 2015, vol.57, suppl.2 [citado 2019-07-01], pp.s163-s170. Disponible en: <[http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036-36342015000800010&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342015000800010&lng=es&nrm=iso)>. ISSN 0036-3634.
10. Zhang LJ, Hanff P, Rutherford C, Churchill WH, Crumpacker CS. Detection of human cytomegalovirus DNA, RNA, and antibody in normal donor blood. *J Infect Dis.* 1995 Apr. 171(4):1002-6.

11. Staras SA, Dollard SC, Radford KW, Flanders WD, Pass RF, Cannon MJ. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988-1994. *Clin Infect Dis*. 2006 Nov 1. 43(9):1143-51.
12. Bate SL, Dollard SC, Cannon MJ. Cytomegalovirus seroprevalence in the United States: the national health and nutrition examination surveys, 1988-2004. *Clin Infect Dis*. 2010 Jun 1. 50(11):1439-47.
13. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2002 Apr 15. 34(8):1094-7.
14. Cunha BA. Cytomegalovirus pneumonia: community-acquired pneumonia in immunocompetent hosts. *Infect Dis Clin North Am*. 2010 Mar. 24(1):147-58.
15. Deayton JR, Prof Sabin CA, Johnson MA, Emery VC, Wilson P, Griffiths PD. Importance of cytomegalovirus viraemia in risk of disease progression and death in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Lancet*. 2004 Jun 26. 363(9427):2116-21.
16. Stagno S, Pass RF, Cloud G, Britt WJ, Henderson RE, Walton PD. Primary cytomegalovirus infection in pregnancy. Incidence, transmission to fetus, and clinical outcome. *JAMA*. 1986 Oct 10. 256(14):1904-8.
17. Stagno S. Cytomegalovirus. Remington JS, Klein JO. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. Philadelphia: WB Saunders; 2001. 389-424.
18. Stagno S, Pass RF, Cloud G, Britt WJ, Henderson RE, Walton PD. Primary cytomegalovirus infection in pregnancy. Incidence, transmission to fetus, and clinical outcome. *JAMA*. 1986 Oct 10. 256(14):1904-8.
19. Stagno S. Cytomegalovirus. Remington JS, Klein JO. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. Philadelphia: WB Saunders; 2001. 389-424.
20. Meiselman MS, Cello JP, Margaretten W. Cytomegalovirus colitis. Report of the clinical, endoscopic, and pathologic findings in two patients with the acquired immune deficiency syndrome. *Gastroenterology*. 1985 Jan. 88(1 Pt 1):171-5.
21. Orlikowski D, Porcher R, Sivadon-Tardy V, et al. Guillain-Barre Syndrome following Primary Cytomegalovirus Infection: A Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2011 Apr. 52(7):837-44.
22. Jabs DA, Van Natta ML, Kempen JH, Reed Pavan P, Lim JI, Murphy RL, et al. Characteristics of patients with cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol*. 2002 Jan. 133(1):48-61.

23. Wright ME, Suzman DL, Csaky KG, Masur H, Polis MA, Robinson MR. Extensive retinal neovascularization as a late finding in human immunodeficiency virus-infected patients with immune recovery uveitis. *Clin Infect Dis*. 2003 Apr 15. 36(8):1063-6
24. Per Ljungman, Michael Boeckh, Hans H. Hirsch, Filip Josephson, Jens Lundgren, Garrett Nichols, Andreas Pikiš, Raymund R. Razonable, Veronica Miller, Paul D. Griffiths, for the Disease Definitions Working Group of the Cytomegalovirus Drug Development Forum, Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Patients for Use in Clinical Trials, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 64, Issue 1, 1 January 2017, Pages 87–91.
25. Cohen JI, Corey GR. Cytomegalovirus infection in the normal host. *Medicine (Baltimore)*. 1985 Mar. 64(2):100-14.
26. Horwitz CA, Henle W, Henle G. Clinical and laboratory evaluation of cytomegalovirus-induced mononucleosis in previously healthy individuals. Report of 82 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1986 Mar. 65(2):124-34.
27. Jaber S, Chanques G, Borry J, Souche B, Verdier R, Perrigault PF. Cytomegalovirus infection in critically ill patients: associated factors and consequences. *Chest*. 2005 Jan. 127(1):233-41.
28. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med*. 1998 Jun 11. 338(24):1741-51.
29. Snyderman DR. Infection in solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis*. 1999 Mar. 1(1):21-8.
30. Reed EC, Bowden RA, Dandliker PS. Treatment of cytomegalovirus pneumonia with ganciclovir and intravenous cytomegalovirus immunoglobulin in patients with bone marrow transplants. *Ann Intern Med*. 1988 Nov 15. 109(10):783-8.
31. Eid AJ, Arthurs SK, Deziel PJ, Wilhelm MP, Razonable RR. Clinical predictors of relapse after treatment of primary gastrointestinal cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2010 Jan. 10(1):157-61.
32. Eid AJ, Arthurs SK, Deziel PJ, Wilhelm MP, Razonable RR. Clinical predictors of relapse after treatment of primary gastrointestinal cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2010 Jan. 10(1):157-61.



33. Dieterich DT, Rahmin M. Cytomegalovirus colitis in AIDS: presentation in 44 patients and a review of the literature. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1991. 4 Suppl 1:S29-35.
34. Anti-Cytomegalovirus (CMV) Immediate Early Antigen Monoclonal Antibody, Unconjugated, Clone 3G9.2 from CHEMICON. [www.chemicon.com](http://www.chemicon.com). Available at <http://www.bio-medicine.org/biology-products/Anti-Cytomegalovirus--28CMV-29-Immediate-Early-Antigen-Monoclonal-Antibody--Unconjugated--Clone-3G9-2-from-CHEMICON-2132-1/>. Accessed: March 17, 2010.
35. Tanabe K, Tokumoto T, Ishikawa N, Koyama I, Takahashi K, Fuchinoue S. Comparative study of cytomegalovirus (CMV) antigenemia assay, polymerase chain reaction, serology, and shell vial assay in the early diagnosis and monitoring of CMV infection after renal transplantation. *Transplantation*. 1997 Dec 27. 64(12):1721-5.
36. Boppana SB, Ross SA, Shimamura M, Palmer AL, Ahmed A, Michaels MG, et al. Saliva polymerase-chain-reaction assay for cytomegalovirus screening in newborns. *N Engl J Med*. 2011 Jun 2. 364(22):2111-8.
37. Sanghavi SK, Abu-Elmagd K, Keightley MC, St George K, Lewandowski K, Boes SS. Relationship of cytomegalovirus load assessed by real-time PCR to pp65 antigenemia in organ transplant recipients. *J Clin Virol*. 2008 Aug. 42(4):335-42.
38. Roche Molecular Diagnostics. COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan CMV test. Available at <http://molecular.roche.com/assays/Pages/COBASAmpliPrepCOBASTaqManCMVTest.aspx>. Accessed: July 10, 2012.
39. Adland, Emily et al. "Ongoing burden of disease and mortality from HIV/CMV coinfection in Africa in the antiretroviral therapy era." *Frontiers in microbiology* vol. 6 1016. 24 Sep. 2015, doi:10.3389/fmicb.2015.