

11237

Instituto Mexicano del Seguro Social
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Pediatría
Centro Médico Nacional Siglo XXI



SUBDIVISION DE INVESTIGACION
DIVISION DE INVESTIGACION

**Experiencia en el tratamiento con
Ganciclovir en recién nacidos y
lactantes con enfermedad por
Citomegalovirus (CMV)**

Tesis para obtener título de Especialista en
Pediatría Médica presenta

0351824

Dr. Carlos Mario Franco Alvarado



Tutor:

Dr. Gustavo Sánchez Huerta.
Jefe de Servicio Pediatría,
Hospital de Infectología C.M.N. "La Raza" I.M.S.S.

Asesor:

Dra. Guadalupe Miranda Novales.
Médico adscrito del Servicio de Infectología,
Hospital de Pediatría,
Centro Médico, Nacional "Siglo XXI" I.M.S.S.

2005



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.

Índice

	Hoja
Resumen	3
Antecedentes	4
Justificación	8
Planteamiento del problema	9
Objetivo	10
Sujetos, material y método	11
Factibilidad y aspectos éticos	22
Resultados	23
Discusión	31
Conclusiones	34
Bibliografía	35

Resumen

Título: Experiencia en el tratamiento con Ganciclovir en recién nacidos y lactantes con enfermedad por Citomegalovirus (CMV)

Autores: Sánchez Huerta G y Franco Alvarado CM.

Antecedentes: La infección congénita por Citomegalovirus (CMV) es la infección perinatal más frecuente en el mundo, afectando del 0.4 al 2.3% de todos los recién nacidos vivos, su espectro clínico es amplio, desde la infección asintomática, hasta enfermedad grave, siendo en algunos casos letal. El tratamiento de la enfermedad por CMV con Ganciclovir (GCV) en este grupo de edad ha sido ampliamente utilizado pero a la fecha no se conoce cual sea el beneficio real.

Objetivo: Describir las características clínicas y paraclínicas de recién nacidos y lactantes menores de 6 meses con enfermedad perinatal sintomática por CMV que recibieron tratamiento con GCV y que estuvieron hospitalizados en el HP CMN S XXI, del periodo comprendido de diciembre de 1999 a mayo 2005.

Material y método:

Lugar de estudio: HP CMN S XXI,

Criterios de inclusión: Lactantes menores de 6 meses y recién nacidos, de ambos sexos, con datos clínicos y paraclínicos compatibles con enfermedad por CMV más una prueba confirmatoria (IgM positiva).

Criterios de exclusión: tratamiento con GCV o aciclovir, coinfección con VIH, Sífilis y toxoplasma.

Criterios de eliminación: expediente incompleto.

Análisis estadístico: Las variables se describen con las medidas de centralidad y dispersión pertinentes y se presentan en tablas de frecuencia con sus respectivos porcentajes.

Las variables de desenlace se compararon en su determinación basal Vs. la obtenida al término del tratamiento (3 semanas y 6 meses) mediante distribución de Z o prueba de T para muestras pareadas.

Resultados: De 49 pacientes identificados 6 se excluyeron del estudio por coinfección con sífilis (1), toxoplasma (1) y VIH-SIDA (4), 8 expedientes no fueron encontrados. Se revisaron 35 expedientes de diciembre de 1999 a mayo de 2005 (81%), todos tuvieron serología positiva para CMV (IgM). Las edades comprendieron de 18 a 165 días, 17 fueron mujeres y 18 hombres. Todos recibieron GCV a dosis de 5-6 mg/Kg/dosis c/12 h por un mínimo de 3 semanas. De las variables analizadas, se encontraron cambios estadísticamente significativos a las 3 semanas de tratamiento respecto a mejoría en neumonitis (p .005) y a los 6 meses la desaparición de hiperbilirubinemia (p 0.0001).

Conclusiones:

- 1) Las alteraciones estructurales (microcefalia, calcificaciones intracraneales, cardiopatía y hernias) no mostraron cambios en los pacientes que recibieron ganciclovir en esta serie.
- 2) Al parecer los pacientes con infección por CMV con manifestaciones viscerales de enfermedad se benefician al recibir tratamiento con GCV.
- 3) En ningún paciente se encontró toxicidad que llevara a disminuir la dosis o suspender el tratamiento.
- 4) Debe establecerse para estos pacientes un plan de tratamiento y seguimiento que permita obtener información en relación a su pronóstico a largo plazo.

Antecedentes Científicos

El Citomegalovirus (CMV) es un virus miembro de la familia *Herpesviridae*.^(1,2,3) Su genoma está compuesto de una doble cadena lineal DNA, de 240 kilobases⁽⁴⁾. Se denomina así debido a las inclusiones intranucleares e intracitoplásmicas vistas en tejidos de pacientes con la enfermedad sintomática que produce⁽⁴⁾.

Es un virus ubicuo, específico de especie^(1,5,6). Se encuentra presente en saliva, lágrimas, leche materna, semen, secreción cervical y sangre durante meses o años después de la infección inicial⁽⁴⁾. Su transmisión es transplacentaria, por leche materna, contacto directo a través de líquidos corporales, relaciones sexuales, transfusiones y trasplante de órganos^(1,7,8). La transmisión materno-fetal puede ser consecuencia de la infección primaria, o bien una infección recurrente en la madre (transmisión vertical)^(1,9,10).

El CMV tiene la habilidad de mantener infección latente en hospederos inmunocompetentes por largos periodos sin ser eliminado; o puede causar enfermedad grave e incluso letal, especialmente en pacientes inmunocomprometidos. Esto es debido a que interfiere con la respuesta inmune, incluyendo: inhibición de la respuesta de los linfocitos T citotóxicos, o por interferencia de presentación de antígeno al complejo mayor de histocompatibilidad⁽⁵⁾.

En recién nacidos (RN), la infección por citomegalovirus (CMV), es la infección congénita más común^(7,11,12), afecta aproximadamente al 1% de todos los nacidos vivos resultando en 30 a 40 mil niños infectados cada año en EEUU^(11,12,13). La incidencia en México es desconocida, un estudio realizado por Noyola DE y Cols. en San Luis Potosí reportó una incidencia de 0.89 %⁽¹⁴⁾, la cual queda dentro de los porcentajes (0.4-2.3%) reportados en otros países^(11,14,15,16).

Como se ha mencionado, la infección congénita resulta de la transmisión transplacentaria del virus durante una viremia materna, la cual es más probable ocurra durante una infección primaria que durante una infección recurrente. Aproximadamente 10% de las mujeres embarazadas seropositivas para CMV tienen reactivación de la infección durante el embarazo^(17,18). La transmisión al feto durante una infección primaria es de alrededor del 40%, mientras que la transmisión durante una infección recurrente es de 1-3%.^(4,15)

La presencia de anticuerpos maternos antes de la concepción provee protección contra la infección intrauterina por el virus e infecciones fetales severas, si bien esta protección puede ser incompleta (2,18).

Aproximadamente 85% de los pacientes infectados en forma congénita por CMV serán asintomáticos o "silentes" y de un 10-15% serán sintomáticos al nacimiento ("enfermos") (12,13,19).

Así, la presencia de ictericia (62%), petequias (58%) y hepato-esplenomegalia (50%), son los signos más frecuentemente encontrados en recién nacidos (4). Otras manifestaciones clínicas incluyen oligohidramnios, polihidramnios, prematuridad, retardo en el crecimiento intrauterino, ascitis fetal, hipotonía, inestabilidad térmica, ventriculomegalia cerebral, plaquetopenia, microcefalia, calcificaciones intracraneales usualmente de distribución periventricular, coriorretinitis, hipoacusia, etcétera (7,11,20,21).

La infección congénita por CMV, puede ser diagnosticada por aislamiento del virus de orina o saliva en las primeras tres semanas de vida, por cultivo de virus en tejidos mediante técnicas de amplificación de DNA, PCR o mediante técnicas de hibridación de DNA. La presencia de IgM específica contra CMV en sangre de cordón umbilical, sugiere infección congénita por CMV. La IgM CMV-específica solo puede detectarse en un 70% de los recién nacidos infectados. Títulos negativos IgG específicos para CMV de sangre tomada de cordón umbilical excluyen el diagnóstico, mientras que títulos positivos, bien pueden ser por transmisión transplacentaria o indicar infección congénita (1,5,15,19,20,22).

La mortalidad en infección congénita sintomática es de 10-15%. Un 50-90% de los supervivientes con infección sintomática tendrán secuelas a largo plazo, tales como hipoacusia, retardo mental, parálisis cerebral, anomalías oculares y microcefalia. El peor pronóstico ocurre en niños que nacieron de madres con infección primaria (11,12,15).

Algunas de las secuelas a largo plazo, tales como hipoacusia y daño en sistema nervioso central (SNC), resultan presumiblemente al continuar replicaciones virales posnatales en SNC; sin embargo, se considera además que puede haber un componente auto-inmune; especialmente en enfermedad pulmonar (4,11,19,20).

El tratamiento de elección para la enfermedad por CMV es con Ganciclovir (GCV), un nucleótido acíclico sintético análogo de guanina que actúa por inhibición competitiva de la inserción de trifosfato de guanosina en el ADN (catalizada por la ADN polimerasa) y por la incorporación de trifosfato de GCV (falso nucleósido) en el ADN vírico deteniendo la síntesis de DNA viral (23,24,25).

En el HP CMN S XXI el uso de GCV en recién nacidos y lactantes menores de 6 meses con enfermedad perinatal sintomática por CMV, es habitual para esta condición.

A nivel mundial, la eficacia del tratamiento con GCV en enfermedad perinatal por CMV ha sido estudiada previamente. Las principales conclusiones de estos estudios son:

Primero: La dosis ideal es de 10 a 12 mg/Kg/día vía intravenosa por un mínimo de tres semanas (13,26-29).

Segundo: El daño causado en SNC y otras alteraciones estructurales (cardiopatía, hernias, etcétera), no son reversibles (13,28,30,31,35).

Tercero: El valor del tratamiento GCV en pacientes infectados por CMV, para prevención de hipoacusia u otras secuelas, no está bien determinado. Aunque se presume que estas alteraciones por replicación viral posnatal pueden ser controladas por el GCV (20,25,28,29,31,32).

Cuarto: El tratamiento es efectivo contra las complicaciones viscerales que con frecuencia son responsables de la morbi-letalidad en pacientes con enfermedad aguda; tales como sepsis, hepatitis, nefritis, colitis, retinitis, etc. (25,27-29,31,33,34,35)

Y quinto: Los efectos colaterales del GCV; que incluyen supresión de la médula ósea, hepatitis, daño renal y potencial toxicidad gonadal, obligan a que la decisión de su uso sea cuidadosamente evaluada (13,25,26,28,31,34).

En el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional "Siglo XXI" de diciembre de 1999 a mayo de 2005 se hospitalizaron 43 pacientes con enfermedad perinatal por CMV,

mismos que recibieron tratamiento con Ganciclovir. Hasta el momento no se habían evaluado los resultados de esta maniobra terapéutica.

Justificación

La infección por CMV, es la enfermedad viral mas frecuente en la etapa perinatal. Su espectro clinico es amplio, desde la infección asintomática, hasta enfermedad grave que incluso puede ser letal.

El Ganciclovir es un antiviral que ha mostrado su eficacia en el tratamiento de la enfermedad por CMV en pacientes trasplantados, hemato-oncológicos y/o con enfermedad por VIH/SIDA. Sin embargo, aún se discute cuales pueden ser los beneficios del tratamiento de la enfermedad perinatal por CMV en niños infectados.

El hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional "Siglo XXI" de diciembre de 1999 a mayo de 2005 se atendieron 43 pacientes con enfermedad perinatal por CMV, lo cual lo convierte en un importante centro de referencia. Es por esto que la descripción de la experiencia en el tratamiento con Ganciclovir en pacientes con enfermedad de adquisición perinatal por CMV en nuestra unidad, aporta información de utilidad para conocer los beneficios potenciales de esta estrategia.

Objetivo

- 1) Describir las características clínicas de un grupo de pacientes con enfermedad perinatal por CMV antes, durante y después de recibir tratamiento con Ganciclovir.

- 2) Describir los parámetros paraclínicos (bioquímicos y electrofisiológicos) de un grupo de pacientes con enfermedad perinatal por CMV antes, durante y después de recibir tratamiento con Ganciclovir.

Sujetos, material y método

Lugar de estudio: Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional "Siglo XXI"
I.M.S.S.

Tipo de estudio: Evaluación de una maniobra en una serie de casos.

Características de los casos (Criterios de inclusión):

- 1) Lactantes menores de 6 meses de edad y recién nacidos,
- 2) Ambos sexos,
- 3) CON datos clínicos compatibles con enfermedad por CMV: Prematurez, retardo en el crecimiento intrauterino, ictericia, petequias, anemia, leucopenia, linfocitos atípicos, síndrome de sepsis, microcefalia, calcificaciones intracraneales, malformaciones oculares, coriorretinitis, sordera (o hipoacusia) crisis convulsivas, neumonitis, hepatomegalia, esplenomegalia, hepatitis (AST o TGO: > 180 mU/ml, ALT o TGP: > 150 mU/ml), etc.
- 4) MAS: Una prueba confirmatoria de Infección por CMV:
 - a) Serología positiva para CMV (IgM o IgG con incremento en muestras pareadas),
 - b) Antigenemia positiva (Ag pp65): Mas de 20 células por 200,000 leucocitos,
 - c) Otra evidencia de la presencia del virus como detección de cuerpos de inclusión citomegálica en orina, cuerpos de inclusión citomegálica o efecto citopático en biopsia, etc.

Criterios de no inclusión:

- 1) Tratamiento con Ganciclovir o Aciclovir previo (cualquier momento).
- 2) Tratamiento materno con Ganciclovir o Aciclovir (cualquier momento en el embarazo).
- 3) Co-infecciones: VIH/SIDA, Sífilis, toxoplasma, etc.
- 4) Otra enfermedad que explique sin lugar a dudas las manifestaciones clínicas del paciente, independientemente de su estado de infectado por CMV. (Enfermedades metabólicas, sepsis bacteriana, asfixia perinatal, etc).

Criterios de eliminación.

- 1) Estudios o información incompleta.

Población a estudiada:

Se estudiaron todos los pacientes tratados en la unidad que cumplieron con los criterios de inclusión (43 pacientes).

Definición de variables:

No fue necesario caracterizar variable independiente y dependiente para este tipo de estudio. (1: *Cualitativa nominal*, 2: *Cualitativa ordinal*, 3: *Cuantitativa discreta* y 4: *Cuantitativa continua*).

Tratamiento con Ganciclovir: (1) Se consideró para el análisis solo pacientes con un esquema adecuado que consistió en: Ganciclovir 5 a 6 mg/Kg/dosis vía intravenosa (IV)

en dos dosis (cada 12 h) por vía intravenosa y un mínimo de 21 días, independientemente del tratamiento ambulatorio (por vía oral) que recibió cada paciente.

Modificación de los parámetros clínicos y paraclínicos (bioquímicos y electrofisiológicos) medidos: Se realizaron mediciones basal, a las 3, semanas y 6 meses:

- 1) **Peso (4):** En Kilogramos (Kg.)
- 2) **Talla (4):** En centímetros (cm.)
- 3) **Estado nutricio (2):** Caracterizado por las variables peso y talla adecuados para la edad de acuerdo a las tablas de la Organización Mundial de la Salud: **Normal (N)**, sin alteraciones. **Desnutrición primer grado (DI)** déficit ponderal 10-25%, **Desnutrición de segundo grado (D II)** déficit ponderal 25-40%, **Desnutrición de tercer (D III) grado** déficit ponderal mayor a 40% (normal, I, II o III). Para evaluar la edad gestacional se tomo en cuenta la evaluación de Ballard, para el crecimiento intrauterino las curvas de crecimiento para niños mexicanos de Jurado García, para evaluar el crecimiento de niños prematuros enfermos las tablas de Marks, para prematuros sanos las tablas de Babson, para niños de termino se realizó con las graficas de crecimiento de la OMS (0 y F)
- 4) **Perímetro cefálico (4):** Expresado en cm. con medición basal, a 3 semanas y 6 meses, se medió en percentilas de acuerdo a las tablas del National Center Health Statistics (NCHS).

- 5) **Prematurez (3):** Edad gestacional al momento del nacimiento menor de 37 semanas.
- 6) **Retardo en el crecimiento intrauterino (1):** Presente o ausente al nacimiento de acuerdo con las tablas de Lubchenco, modificadas por colorado.
- 7) **Ictericia (1):** Coloración amarilla de la piel y/ mucosas (cifras de bilirubina en mayores de un mes de edad: conjugada 0-0.3mg/dl, no conjugada 0.1-0.7mg/dl) (presente o ausente: Basal, 3 semanas y 6 meses)
- 8) **Petequias (1):** Pequeñas máculas en la piel menores de 2 mm. de diámetro formadas por la efusión de sangre y que tienen como característica clínica no desaparecer a la dígito presión (presentes y ausentes: Basal, 3 semanas y 6 meses)
- 9) **Plaquetas (1):** Uno de los elemento formes de la sangre en forma de discos ovals o circulares de 2-3 micras de diámetro, que contribuyen a la coagulación de la sangre siendo su numero normal de 150-450milx mm^3 (0 y F).
- 10) **Sepsis (1):** Presente o ausente al momento de iniciar el tratamiento y en la semana 3 y a los 6 meses. **Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)** la presencia de al menos dos de los siguientes criterios: (uno de los cuales debe ser cuenta leucocitaria o temperatura anormal) 1.- temperatura mayor a 38.5 GC o menor a 36.0 GC, 2.- taquicardia definida como una frecuencia cardiaca mayor de 2DS por arriba de lo normal para la edad en ausencia de estímulos externos, uso crónico de drogas o estímulo doloroso, o taquicardia

persistente e inexplicable por más de 0.5 a 4 hrs., En menores de un año bradicardia, ($Fc < \text{percentila } 10 \text{ para la edad}$), en ausencia de estímulos vagales externos, betabloqueadores, enfermedad cardiaca congénita, o bradicardia persistente e inexplicable por más de 30 minutos, 3.- Frecuencia respiratoria mayor 2DS para la edad o necesidad de ventilación mecánica por un proceso agudo, no relacionado a enfermedad neuromuscular o anestesia general, 4.- leucocitosis o leucopenia para la edad (no secundaria a quimioterapia), o Mas de 10% de bandas. 5.-Infección sospechada o confirmada (Cultivo positivo, o PCR) por cualquier patógeno o síndrome clínico asociado con alta probabilidad de infección. **Sepsis SRIS** más la presencia de sospecha o confirmación infección. **Sepsis severa** Sepsis más uno de los siguientes: disfunción cardiovascular o síndrome de dificultad respiratoria agudo, o disfunción de dos o más órganos **Choque séptico** sepsis + disfunción cardiovascular (Los valores normales de los leucocitos en mm^3 son: del nacimiento a los 3 días de vida son de 9 a 28 mil; recién nacidos mayores de una semana de 5 mil a 21 mil, recién nacidos mayores de 2 semanas de 4 mil a 20 mil lactantes de 1 mes de 5 mil a 19 mil 500, lactantes de 6 meses de edad de 6 mil a 17 mil 500 y porcentaje de bandas mayor de 10%.)

- 11) **Retinitis (1)**: Es la inflamación de la retina. La retinitis causada por CMV puede ser de dos tipos: Indolente y fulminante. Retinitis indolente: Suele empezar en la periferia y progresa lentamente, se caracteriza por una opacificación granular leve, que no se asocia con hemorragias o vasculitis. Retinitis fulminante: Se caracteriza por un área geográfica de opacificación confluyente, densa, blanca y bien delimitada, que con

frecuencia se desarrolla a lo largo de las arcadas vasculares. Las hemorragias retinianas, pueden producirse dentro del área de retinitis o a lo largo de su extremo Principal. El proceso infeccioso se disemina como una extensión en "fuego de antorcha" a lo largo de los vasos retinianos (Presente o ausente en la determinación basal y a la semana 3 y 6 meses).

- 12) **Sordera (1):** Presente o ausente (nivel de hipoacusia) en determinación basal y a los 6 meses de acuerdo con el resultado del estudio de Potenciales provocados Auditivos. Privación o disminución de la audición que no facilita la percepción de la palabra con una pérdida auditiva superior a 85 decibeles. La sordera se suele dividir en dos tipos, la producida por afectación de la cóclea o del nervio auditivo, que se suele clasificar como sordera nerviosa y la causada por afectación de las estructuras anatómicas que transmiten el sonido hasta la cóclea, llamada sordera de conducción.
- 13) **Alteraciones visuales (1):** Presente o ausente, expresada por el resultado de los potenciales provocados visuales basales y a los 6 meses.
- 14) **Crisis convulsivas (1):** Presentes o ausentes en todas las determinaciones. Manifestaciones clínicas que pueden ser de diversos tipos causadas por actividad eléctrica desorganizada del cerebro.
- 15) **Neumonitis (1):** Es la inflamación de los pulmones, causada por el CMV (ver criterios de diagnóstico). Se manifiesta por dificultad respiratoria, tos, cianosis, hipoxemia, hipercapnia y se acompaña de

infiltrado reticular bilateral en la placa de tórax (Presente o ausente al diagnóstico, a la semanas 3 y 6 meses)

- 16) **Hepatitis (1)** Inflamación del hígado manifestado por hepatomegalia o por aumento de enzimas hepáticas de inflamación (AST o TGO: Normal 10 a 120 mU/ml en RN y hasta 67 mU/ml en lactantes y ALT o TGP: Normal 10 a 90 mU/ml en RN y hasta 54 mU/ml en lactantes) (0 y F).
- 17) **Hepatomegalia (1)** Aumento del tamaño hepático por sobre los límites estimados normales para cada grupo de edad, la forma clínica de evaluar la hepatomegalia es la medición de la distancia entre el margen costal derecho y el borde hepático inferior en posición supina y al final de la espiración siendo normal hasta 3cm en prematuros, 2cm en recién nacidos de término y 1cm en lactantes (presente o ausente 0 y F).
- 18) **Esplenomegalia (1)** Es el agrandamiento del bazo más allá del tamaño normal la forma clínica de evaluar la esplenomegalia es la medición de la distancia entre el margen costal izquierdo y el borde esplénico inferior en posición supina y al final de la espiración, no debiendo en forma normal, rebasar el margen costal izquierdo (presente o ausente 0 y F).
- 19) **Calcificaciones intracraneales (1):** Determinadas mediante ultrasonido transfontanelar o tomografía de cráneo (presentes o ausentes 0 y F)

- 20) **Malformaciones oculares (1):** Tales como coriorretinitis, microftalmos, cataratas, necrosis de retina, malformaciones de disco óptico, vestigio de membrana pupilar, etc. (presentes o ausentes 0 y F)
- 21) **Anemia (1):** Disminución del volumen de los hematíes o de la concentración de hemoglobina por debajo de los valores que existen en personas sanas siendo para lactantes menor de 9.5g/dl (Hemoglobina en g/dl 0 y F).
- 22) **Leucocitos (3):** O glóbulos blancos, son las unidades móviles del sistema de protección del organismo, se forman en parte en la médula ósea (granulocitos, monocitos y algunos linfocitos) y en parte en tejido linfático (linfocitos y células plasmáticas). Tras su formación son transportados en la sangre a diferentes partes del cuerpo, donde actúan, la verdadera utilidad de los leucocitos, reside en que la mayoría se transportan en forma específica a zonas de infección e inflamación intensas, proporcionando así una rápida y potente defensa frente a cualquier agente infeccioso potencial. Los valores normales de los mismos en mm^3 son: del nacimiento a los 3 días de vida son de 9 a 28 mil; recién nacidos mayores de una semana de 5 mil a 21 mil, recién nacidos mayores de 2 semanas de 4 mil a 20 mil lactantes de 1 mes de 5 mil a 19 mil 500, lactantes de 6 meses de edad de 6 mil a 17 mil 500. (0 y F).
- 23) **Crisis convulsivas (1):** Manifestaciones clínicas que pueden ser de diversos tipos causadas por actividad eléctrica desorganizada del cerebro (presencia o ausencia 0 y F).

- 24) **Creatinina sérica (3)**: sustancia formada por la degradación de creatina. La creatina se forma al dar la fosfocreatina energía a los músculos y nervios. La creatinina sérica es proporcional a la masa muscular, a la cantidad ingerida de dieta que contenga creatina y a la excreción de creatinina por vía renal (Normal: Recién nacidos 0.2-1.0mg/dl, lactantes menores de 6 meses 0.2-0.5 mg/dl (0 y F).
- 25) **Síndrome por citomegalovirus (1)** Caracterizado por fiebre prolongada, hepato-esplenomegalia, malestar general, fatiga, anorexia, artralgias, mialgias, leucopenia o leucocitosis, trombocitopenia y linfocitosis atípica (0 y F).

Nota: Para la evaluación del posible efecto del tratamiento en cada una de las variables se hicieron las siguientes consideraciones. Respecto a cada variable y según el caso, se consideraron los siguientes desenlaces:

- a) **Curación (1)**: Desaparición o normalización de cualquiera de las alteraciones antes descritas.
- b) **Sin cambios (1)**: Las alteraciones basales se mantuvieron sin cambios.
- c) **Empeoramiento (1)**: Las alteraciones basales incrementaron en forma significativa (ver análisis estadístico).

VARIABLES UNIVERSALES:

- a) **Sexo (1)**: Masculino o femenino.
- b) **Edad gestacional (3)**: Semanas.

Variables de confusión:

- c) **Transfusiones (1):** Número y producto transfundido.
- d) **Lactancia materna (1):** Sí o no, duración

Descripción general del estudio:

- 1) Selección de los casos de diciembre de 1999 a mayo 2005
- 2) Una vez identificados los casos se recuperaron los expedientes clínicos y se colectó la información por el investigador en hojas de captación diseñadas para tal efecto.
- 3) Posteriormente se realizó la descripción de los casos y cuando se considero necesario, se aplicó la estadística analítica pertinente (ver análisis de datos).

Análisis de los datos:

- 1) Las variables universales y de confusión así como la independiente se describieron con las medidas de centralidad y dispersión pertinentes a cada caso presentándose en tablas de frecuencias simples, sus porcentajes y respectivas gráficas.
- 2) Las variables de desenlace *NO-susceptibles* de modificación con el tratamiento se describen de igual modo.
- 3) Las variables de desenlace que pudieron ser susceptibles al tratamiento se compararon en su determinación basal Vs. la obtenida al término del tratamiento (3 semanas y 6 meses = 2 grupos) mediante la comparación de proporciones (Prueba de Z o Fisher) o promedios (T para muestras

pareadas o su alternativa no-paramétrica) de acuerdo a la descripción estadística de cada una de ellas. Los resultados se muestran en tablas.

- 4) Se utilizó el programa estadístico SPSS y Excel para Windows 98®.

Factibilidad y aspectos éticos

Este proyecto fue aprobado por el comité de enseñanza e investigación bajo el número 2005/3603/031. Se respetó el anonimato de los pacientes realizando la investigación acorde a los artículos 98-100 de la Ley General de Salud. Por lo demás, al ser revisión de casos, no tiene implicaciones éticas a considerar.

La indicación de tratamiento con Ganciclovir dependió del clínico que atendió a cada paciente y fue independiente de este estudio. Esta decisión fue en consideración de las siguientes contraindicaciones:

- a) Plaquetopenia menor de 25 mil x mm³
- b) Neutrófilos absolutos menor de 500 x mm³

Y en todos los casos se evaluó las reacciones indeseables bajo los siguientes criterios:

- Creatinina sérica > 2 mg/dl.
- Neutrófilos absolutos < 500 x mm³ si la basal era normal o con una caída > 30% respecto a la basal (Neutrófilos normales al nacimiento 6 – 26 mil x mm³, a las 12 h de 6 – 28 mil, a las 24 h de 5 – 21 mil, a la semana 1,500 a 10 mil, a las 2 semanas 1,000 - 9,500, al mes 1,000 - 9,000, a los 6 meses un mil -8 mil 500).
- Plaquetas < 50 mil x mm³ si la basal era normal o con una caída > 30% respecto a la basal.
- Hemoglobina < 8 g/dl con previa normal o caída > 30% respecto a la basal.
- Incremento > al 30% respecto a la basal de:
 - a. AST o TGO: Normal 10 a 120 mU/ml en RN y hasta 67 mU/ml en lactantes.
 - b. ALT o TGP: Normal 10 a 90 mU/mL en RN y hasta 54 mU/mL en lactantes.

Resultados

Características generales:

Durante el periodo de estudio, se identificaron 49 pacientes menores de 6 meses con serología positiva para CMV (IgM) y cuadro clínico compatible para enfermedad por este virus. Seis pacientes (12.2 %) se eliminaron por presentar co-infección por sífilis y toxoplasma (1 caso cada uno) y 4 con infección por VIH/SIDA. De los 43 pacientes elegibles, los expedientes de 8 (16.3 %) no fueron encontrados en el archivo clínico.

Así, se revisaron los expedientes de 35 pacientes con diagnóstico de enfermedad perinatal por CMV en el lapso de diciembre de 1999 a mayo del 2005 (81 % de los pacientes elegibles).

Todos los niños tuvieron serología positiva para CMV (IgM) y en 14 (40 %), se realizó además antigenemia (Ag pp65) como estudio diagnóstico inicial. Los valores basales de antigenemia fueron de 18 a 503 células positivas por 200,000 leucocitos, con una mediana de 106. Esta prueba no fue utilizada para seguimiento.

Las edades comprendieron de 18 a 165 días de vida con una mediana de 90. Diez y siete pacientes fueron mujeres (48.6 %) y 18 hombres (51.4 %). En tres niños (8.6%) la infección fue posiblemente de adquisición posnatal (aparición tardía y sin alteraciones estructurales).

Todos los niños recibieron tratamiento con Ganciclovir a dosis de 5 - 6 mg/Kg/dosis cada 12 horas por vía intravenosa por un mínimo de tres semanas. Tres pacientes recibieron una semana adicional por vía intravenosa y en nueve se prolongó el tratamiento con Ganciclovir por vía oral con una mediana de 12 semanas. Así, la duración total de los esquemas fue de 3 a 25 semanas.

Características maternas:

La edad materna fue de 17 a 40 años con una mediana de 24. El número de embarazos por mujer fue de 1 a 3. Se encontraron 4 mujeres con antecedente de aborto (11.4 %). La edad gestacional de los niños al momento de nacer fue de 28 a 42 semanas con una mediana de 38. Once niños (31.4 %) presentaron desnutrición "in utero" al momento de nacer.

Características clínicas

El cuadro 1 muestra las principales características clínicas que se propone pudieron ser susceptibles de modificación posterior al tratamiento con Ganciclovir.

Ictericia: Al momento del diagnóstico, 24 niños (68.6 %) presentaron ictericia; para la semana tres de tratamiento persistieron con ictericia los 24; y a los 6 meses, solo dos niños (5.7 %) presentaron este signo clínico ($P < 0.001$).

Petequias: Al inicio, solo 4 niños presentaron petequias (11.4 %), la mitad de ellos persistieron con esta alteración a 3 semanas y ninguno las presentó posterior a 6 meses de haber recibido el tratamiento.

Sepsis: Diez y ocho niños presentaron datos de sepsis al momento del diagnóstico (51.4 %) y de estos, 13 (37.1 %) la presentaron de manera co-mórbida, luego de tres semanas de tratamiento ($p = NS$).

Convulsiones: Nueve pacientes presentaron convulsiones al momento del diagnóstico (25.7 %) y solo 4 las presentaron a 3 semanas de tratamiento con Ganciclovir (11.4 %), esta diferencia no fue significativa. Al cabo de 6 meses de seguimiento, ninguno de los niños presentó convulsiones.

Otras alteraciones neurológicas: Las mas frecuentes fueron retraso psicomotor, hemiparesia, hemiplejía y alteraciones en la mecánica de la deglución que en su conjunto se presentaron en 23 (65.7 %), 23 (65.7 %) y 10 (28.6 %) pacientes a las 0, 3 semanas y 6 meses respectivamente.

Coriorretinitis: Sólo se encontró en un paciente al inicio del tratamiento y desapareció a las tres semanas sin complicaciones.

Neumonitis: Se presentó en 11 niños al ingreso (31.4%) y posterior a tres semanas de tratamiento solo dos persistieron con esta alteración clínica (5.7 %). A seis meses de seguimiento, ningún niño tuvo alteraciones pulmonares.

Hepatomegalia: Fue el hallazgo basal mas relevante con una frecuencia del 94.3 % (33 pacientes). A tres semanas de tratamiento 30 pacientes persistieron con esta alteración (85.7 %). Solo 5 pacientes (14.3 %) la presentaron después de 6 meses de seguimiento.

Esplenomegalia: Se observó en 15 pacientes al momento del diagnóstico (42.8 %) y a tres semanas de manejo la tenían todavía 12 (34.3 %). Posterior a 6 meses de seguimiento solo tres pacientes la tuvieron (8.6 %).

Cuadro 1. Características Clínicas de 35 niños con enfermedad perinatal por Citomegalovirus potencialmente susceptibles a variaciones posterior al tratamiento con Ganciclovir.

Dato Clínico	Basal n = 35		Semana 3 N = 35		6 meses n = 17		Valor de P* (Basal Vs. 3 sem)	Valor de P* (Basal Vs. 6 meses)
	No.	%	No.	%	No.	%		
Ictericia	24	68.6	24	68.6	2	5.7	NS	0.0001
Petequias	4	11.4	2	5.7	0	0	NS	---
Sepsis	18	51.4	13	37.1	0	0	NS	---
Convulsiones	9	25.7	4	11.4	0	0	NS	---
Otras alteraciones neurológicas	23	65.7	23	65.7	10	28.6	NS	NS
Coriorretinitis	1	2.8	0	0	0	0	---	---
Neumonitis	11	31.4	2	5.7	0	0	0.005	---
Hepatomegalia	33	94.3	30	85.7	5	14.3	NS	< 0.001
Esplenomegalia	15	42.8	12	34.3	3	8.6	NS	NS

* Distribución de Z para comparación de proporciones entre 2 grupos.

El cuadro 2 muestra la frecuencia de otras alteraciones clínicas no susceptibles de modificación con el tratamiento antiviral. Las más frecuentes fueron la presencia de cardiopatía congénita, microcefalia y la presencia de hernias (umbilical e inguinal).

Las cardiopatías más frecuentes fueron persistencia del conducto arterioso con 7 casos (20 %), comunicación interauricular y comunicación interventricular con 2 casos (5.7 %) y por último con un caso (2.8 %), atresia tricuspídea e hipoplasia de la arteria pulmonar izquierda.

Cuadro 2. Características Clínicas de 35 niños con enfermedad perinatal por Citomegalovirus sin posibilidad de modificación posterior al tratamiento con Ganciclovir.

Dato clínico	Número	Porcentaje
Cardiopatía	15	42.8
Microcefalia	8	22.8
Hernia umbilical	6	17.1
Hernia inguinal	5	14.3
Malformaciones oculares	3	8.6
Atresia o hipoplasia de la vía biliar	3	8.6
Calcificaciones intracraneales	1	2.8

Potenciales evocados auditivos y visuales.

Los cuadros 3 y 4 muestran los resultados de los potenciales evocados auditivos y visuales en los pacientes estudiados. No es posible establecer comparaciones en las mediciones por el número reducido de ellas.

Cuadro 3. Evaluación de Potenciales evocados auditivos por tiempo en pacientes con enfermedad perinatal por Citomegalovirus.

Normal		Hipoacusia leve		Hipoacusia moderada		Hipoacusia grave	
No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Evaluación basal (n = 6)							
1	16.6	2	33.3	2	33.3	1	16.6
Semana 3 (n = 5)							
1	20	1	20	1	20	2	40
6 meses (n = 1)							
0	0	1	100	0	0	0	0

Cuadro 4. Evaluación de Potenciales evocados visuales por tiempo en pacientes con enfermedad perinatal por Citomegalovirus.

Normal		Disfunción leve		Disfunción moderada		Disfunción Grave	
No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Evaluación basal (n = 6)							
0	0	1	16.6	2	33.3	2	33.3
Semana 3 (n = 5)							
0	0	1	20	0	0	4	80
6 meses (n = 1)							
1	100	0	0	0	0	0	0

Parámetros bioquímicos

El cuadro 5 muestra las variables con las que vigilan la función renal y hepática. Solo se aprecian modificaciones significativas al comparar las determinaciones de bilirrubinas especialmente luego de completar seis meses de seguimiento posterior al inicio del tratamiento.

Cuadro 5. Características Bioquímicas de 35 niños con enfermedad perinatal por Citomegalovirus y su evolución posterior al tratamiento con Ganciclovir.

Parámetro	Basal (n = 35)	3 semanas (n = 35)	6 meses (n = 11)	Valor de P* (Basal Vs. 3 semanas)	Valor de P* (Basal Vs. 6 meses)
	Promedio	Promedio	Promedio		
AST (U/L)	138	140	67	NS	NS
ALT (U/L)	121.5	111.6	96.6	NS	NS
Bilirrubina Directa (mg/dl)	5.4	5.0	1.4	NS	0.01
Bilirrubina Indirecta (mg/dl)	2.7	1.5	0.5	0.046	0.01
Creatinina (mg/dl)	0.3	0.3	0.3	NS	NS
Albúmina (g/dl)	3.0	3.0	3.6	NS	NS
DHL (U/L)	446.9	368.2	322.8	NS	NS
Fosfatasa Alcalina (U/L)	440.6	474.1	411.7	NS	NS

* Valor de "P" para comparación de promedios en dos grupos relacionados, con distribución semejante a la curva normal, mediante prueba de "T"

En el cuadro 6 presenta las variaciones encontradas en los parámetros hematológicos sin que en ninguno de ellos se hiciera evidente un posible efecto del tratamiento. Las variaciones significativas en las cifras de hemoglobina se discuten adelante.

Cuadro 6. Características Hematológicas de 35 niños con enfermedad perinatal por Citomegalovirus y su evolución posterior al tratamiento con Ganciclovir.

Parámetro	Basal (n = 35)	3 semanas (n = 35)	6 meses (n = 11)	Valor de P (Basal Vs. 3 semanas)	Valor de P (Basal Vs. 6 meses)
	Promedio	Promedio	Promedio		
Hemoglobina (g/dl)	11.2	11.7	13.2	NS	0.01
Leucocitos (x mm ³)	12,998	10,451	12,588	NS	NS
Neutrófilos Absolutos (x mm ³)	5,985	4,233	5,051	NS	NS
Plaquetas (x mm ³)	274,397	269,834	232,408	NS	NS

* Valor de "P" para comparación de promedios en dos grupos relacionados, con distribución semejante a la curva normal, mediante prueba de "T"

Discusión

La terapia antiviral con Ganciclovir en casos graves de enfermedad por CMV ha sido un paso trascendente en la atención de pacientes con entidades complejas y en otros tiempos, con elevada morbilidad; como es el caso de los pacientes trasplantados, con alteraciones en la inmunidad (por quimioterapia, cáncer o tratamientos inmunosupresores) y con enfermedad por VIH ^(1,3,4,5,13,21).

Sin embargo, estos resultados no han sido reproducidos en su totalidad en pacientes pediátricos con enfermedad perinatal por CMV ^(27,28,31,32).

El primer problema deriva de definir cuales son los objetivos del tratamiento, debido a que muchas de las alteraciones encontradas en esta forma de presentación de la enfermedad por CMV son estructurales e irreversibles; tales como la microcefalia, calcificaciones intracraneales, alteraciones oftalmológicas, cardiopatía y la presencia de hernias, tal y como se observa en el cuadro 2 ^(13,28,30,31).

El segundo problema, es que muchos de los cambios que se han asociado a un efecto del tratamiento; tales como la curación de la hepatitis, hiperbilirrubinemia, anemia, trombocitopenia y leucopenia son inconstantes en los diversos ensayos clínicos y muy probablemente se presenten de igual modo en pacientes que no reciben tratamiento ^(25,27,28,29,31,34,35). Es decir, no puede descartarse que la enfermedad se autolimita tan pronto y como los lactantes alcanzan un nivel de madurez inmunológica que les permite controlar la infección.

Una observación importante en nuestra serie, es que al menos estos lactantes no presentaron alteraciones hematológicas y bioquímicas clínicamente relevantes derivadas del tratamiento antiviral tal y como se reporta en forma frecuente en otras series (13,25,26,28,31). Los cambios estadísticamente significativos a favor de un incremento en las cifras de hemoglobina encontrada en nuestros casos, depende mas de otras variables que permiten mantener las condiciones estables de los pacientes tales como las transfusiones a que son sometidos.

De manera similar a la literatura, encontramos que las posibles indicaciones del tratamiento con Ganciclovir podrían ser la presencia de sepsis, coriorretinitis, y neumonitis; (4,5,28,31) manifestaciones todas que con frecuencia elevan la morbilidad, riesgo de nuevos daños perdurables o incluso ponen en riesgo la vida de los lactantes; y en las que se encontraron las diferencias mas significativas en nuestra serie. Estas afirmaciones deben ser cuidadosamente evaluadas en ensayos clínicos.

El riesgo de alteraciones auditivas y visuales secundarias a la persistente replicación viral también ha sido uno de los puntos a los que se ha dirigido el tratamiento con Ganciclovir. Las estrategias planteadas para tal efecto consisten básicamente en tratamientos prolongados por 6 y hasta 12 meses continuando con Ganciclovir por vía oral o incluso intravenosa, en modalidades 3 veces por semana para evitar toxicidad. Sin embargo, nuevamente los resultados de estas maniobras no son concluyentes como para establecer recomendaciones de tratamiento prolongado (20,25,26,27,31,32). Lamentablemente el seguimiento de los pacientes que se presentan en este trabajo no nos permite establecer conclusiones para afirmar o refutar el conocimiento plasmado en la literatura. Un campo a interesante a explorar, será con esquemas prolongados a base de medicamentos con mejor biodisponibilidad que el Ganciclovir por vía oral como el Valganciclovir.

A la par de los cambios clínicos, uno de los parámetros que sin duda deben ser considerados para evaluar el efecto del tratamiento antiviral en estos pacientes son la antigenemia y la carga viral. La información en la literatura es todavía parcial siendo la primera una herramienta cuyo comportamiento no correlaciona con la clínica y la segunda; la carga viral, sea posiblemente el parámetro más sensible para decidir inicio y duración del tratamiento (13,24,28,29). Lamentablemente, en este estudio no pudo observarse el comportamiento de estas variables debido a que no se contaba con ellos en el momento clínico en que se decidió el tratamiento.

A futuro, se requiere diseñar estudios que consideren los parámetros virológicos para evaluar mejor la respuesta a tratamiento, dándole un peso justo a las alteraciones clínicas que sean susceptibles de modificación y con un seguimiento completo de las posibles alteraciones visuales y auditivas. El uso de dosis mayores y más prolongadas de Ganciclovir (hasta 10 mg/Kg/dosis) así como la terapia por vía oral con Valganciclovir tendrán que ser igualmente considerados.

Conclusiones

- 1) Las alteraciones estructurales (microcefalia, calcificaciones intracraneales, cardiopatía y hernias) no mostraron cambios en los pacientes que recibieron ganciclovir en esta serie.
- 2) Al parecer los pacientes con infección por CMV con manifestaciones viscerales de enfermedad se benefician al recibir tratamiento con GCV.
- 3) En ningún paciente se encontró toxicidad que llevara a disminuir la dosis o suspender el tratamiento.
- 4) Debe establecerse para estos pacientes un plan de tratamiento y seguimiento que permita obtener información en relación a su pronóstico a largo plazo.

Bibliografia

- 1.- Pickering LK, ed. 2000 Red Book: Report of the committee on infectious diseases 25th ed Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2000: pag. 271 - 277.
- 2.- Prober CG, Enrigh AM. Congenital cytomegalovirus infections: Hats off to Alabama. *J Pediatr* 2003; 143: 4 - 6.
- 3.- Wreighitt TG, Teare EL, Devi R, Rice P. Cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. *CID* 2003; 37: 1603 - 6.
- 4.- Ieung AKC, Sauve RS, Davies HD. Congenital cytomegalovirus infection. *J Natl Med Assoc* 2003; 95: 213 - 8.
- 5.- Pass R. Cytomegalovirus Infection. *Pediatr Rev* 2002; 23: 163 - 9.
- 6.- Fowler SL. A light in the darkness: Predicting outcomes for congenital cytomegalovirus infections. *J Pediatr* 2000; 137: 4 - 5.
- 7.- Yasuda A, Kimura H, Hayakam M and cols. Evaluation infants with a real-time polymerase chain reaction assay. *Pediatrics* 2003; 111: 1333 - 4.
- 8.- Reynolds DW, Stagno S, Hasty TS and cols. Maternal CMV excretion and perinatal infection. *N Engl J. Med* 1972; 289: 4 - 7.
- 9.- Stagno S, Pass RF, Dworsky ME and cols. Congenital cytomegalovirus infection: The relative importance of primary and recurrent maternal infection. *N Engl J Med* 1982; 306: 945 - 9.
- 10.- Fowler KB, Stagno S, Pass R. Maternal immunity and prevention of congenital cytomegalovirus infection. *JAMA* 2003; 289: 1008 - 11.

- 11.- Rivera LB, Boppana SB, Fowler KB, Britt WJ, Stagno S, Pass RF. Predictors of hearing loss in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr* 2003; 110: 762 - 7.
- 12.- Noyola DE, Demler GJ, Nelson CT and cols Early predictors of neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2001; 138: 325 - 31.
- 13.- Michaels MG, Greenberg DP, Sabo DL, Wald ER. Treatment of children with congenital cytomegalovirus infection with ganciclovir. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 504 - 8.
- 14.- Noyola DE, Mejia-Elizondo AR, Allende-C R, Hernández-Salinas AE, Ramirez-Zacarias JL. Congenital cytomegalovirus infection in San Luis Potosí, México. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 89 - 90.
- 15.- Lazzarotto T, Varani S, Guerra B, Nicolosi A, Lanari M, Landini P. Prenatal indicators of congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2000; 137: 90 - 5.
- 16.- Yamamoto AY, Mussi-Pinhata MM, Gómez -Pinto PC, Moraes-Figuereido LT, Moysés-Jorge S. Congenital cytomegalovirus infection in preterm and full-term newborn infants from a population with a high sero-prevalence rate. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 188 - 92.
- 17.- Maschmann J, Hamprecht K, Dietza K, Jahn G, Speer CP. Cytomegalovirus infection of extremely low-birth weight infants via breast milk. *CID*; 33: 1998 - 2003.
- 18.- Boppana SB, Rivera LB, Fowler KB, Mach M, Britt WJ. Intrauterine transmission of cytomegalovirus to infants of women with preconceptional immunity. *N Engl J Med* 2001; 344: 1366 - 71.
- 19.- Noyola DE, Demler GJ, Williamson WD, and cols. Cytomegalovirus urinary excretion and long term outcome in children with congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 505 - 10.

- 20.- Fowler KB, Dahle AJ, Boppana SB, Pass RF. Newborn hearing screening: Will children with hearing loss caused by congenital cytomegalovirus infection be missed? *J Pediatr* 1999; 135: 60 - 4.
- 21.- Boppana S, Pass RF, Britt WS and cols. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 93 - 9
- 22.- Halwachs-Baumann G, Genser B, Danda M and cols. Screening and diagnosis of congenital cytomegalovirus infection: A 5-Y study. *Scand J Infect Dis* 2000; 32: 137 - 42.
- 23.- Abdelk-Haq NM, Asmar BI. Antih herpes virus agents. *Indian J Pediatr* 2001; 68: 649 - 54.
- 24.- Faulds D, Heel RC, Ganciclovir: A review of it's antiviral activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy in cytomegalovirus infections. *Drugs* 1990; 39: 597 - 638.
- 25.- Frenkel LM, Caparelli EV, Dankner WM and cols. Oral ganciclovir in children: Pharmacokinetics, safety, tolerance and antiviral effects. *J Infect Dis* 2000; 182: 1616 - 24.
- 26.- Whitley RJ, Cloud G, Gruber W y cols. Ganciclovir treatment of symptomatic congenital infection: Results of a phase II study. *J Infect Dis* 1997; 175: 1080 - 6.
- 27.- Nigro G, scholz H, Bartmann U. Ganciclovir therapy for symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants: A two regimen experience. *J Pediatr* 1994; 124: 318 - 22.
- 28.- Kimberlin D.W. Lin C-Y, Sanchez P.J., and cols. Ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: A randomized, controlled trial. *J Pediatr* 2003; 143: 16 - 25.
- 29.- Stronati M, Revello MG, Cerbo RM, Furione M, Rundini G, Gerna G. Ganciclovir therapy of congenital human cytomegalovirus hepatitis *Acta Paediatr* 2002; 84: 340 - 1.
- 30.- Stagno S. Cytomegalovirus. En: Remington S, Klen O (editores) *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. WB company fifth edition 2001 USA. Pag 312-53.

- 31.- Demmler G. Congenital cytomegalovirus infection treatment. *Infect Dis J* 2003; 22: 1005 - 6.
- 32.-Kimberlin DW, Lin CY, Sanchez PJ y cols. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving that central nervous system: A randomized controlled trial. *J Pediatr* 2003; 143: 16 - 25.
- 33.- Hocker JR, Cook LN, Adams G, Rabalais GP. Ganciclovir therapy of congenital cytomegalovirus pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 743 - 5.
- 34.- Fischler B, Casswall T, Malmborg P, Nemeth A. Ganciclovir treatment in infants with cytomegalovirus infection and cholestasis. *JPGN* 2002; 34: 154 - 7.
- 35.- Tanaka-Kitajima N, Sugaya N, Futatani T y Cols. Ganciclovir therapy for congenital cytomegalovirus infection in six infants. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 782 - 5.