



# Enfermedad por citomegalovirus en niños chilenos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana-1

Anamaría Peña D., Carmen Larrañaga L., Vivian Luchsinger F., Julia Villarroel B., Ana Chávez P., Elba Wu H. y Comité Nacional de SIDA Pediátrico, Sociedad Chilena de Pediatría

## Cytomegalovirus disease in HIV-1 infected Chilean children

Cytomegalovirus (CMV) is a frequent opportunistic infection in human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infected children associated with significant morbidity and mortality. The aim of this study was to determine the frequency and impact of CMV disease in a prospectively followed cohort of HIV-1 infected Chilean children. CMV disease was diagnosed in 28 out of 222 HIV infected children (12.6%); 92% of them were classified in category C and 61% in category 3 (CDC, 1994). Lung disease was the most common manifestation (25 children). Samples were obtained from the respiratory tract, blood, urine and tissue biopsies. Shell vial for CMV early antigen detection was the most commonly used diagnostic technique (20/28). All patients were treated with iv.ganciclovir and two children died during the CMV episode. The mean survival time for the remaining children is currently 42 months. Conclusion: CMV disease was frequent and caused mortality in HIV-1 infected Chilean children. Early diagnosis and treatment are key for clinical success.

**Key words:** cytomegalovirus, human immunodeficiency virus type 1, children.

**Palabras claves:** citomegalovirus, virus de inmunodeficiencia humana tipo 1, niños.

Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile  
 Hospital Dr. Sótero del Río (APD)  
 Universidad de Chile  
 Facultad de Medicina,  
 Programa de Virología (CLL, VLF)  
 Hospital San Juan de Dios,  
 Santiago (EWH)  
 Hospital Dr. Félix Bulnes Cerda,  
 Santiago, Chile (JVB)  
 Hospital Dr. Exequiel González Cortés, Santiago, Chile (ACHP)

Recibido: 16-01-07  
 Aceptado: 24-09-07

**Correspondencia a:**  
 Anamaría Peña Donati  
 anapena@med.puc.cl

## Introducción

Citomegalovirus (CMV) es uno de los agentes oportunistas que con mayor frecuencia afecta a los pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El riesgo de infección por CMV en estos niños es más alto que en la población infantil sana, ya sea adquirido en forma congénita, teniendo en cuenta la alta frecuencia de coinfección durante el embarazo en mujeres portadoras del VIH, o por la infección postnatal que ocurre, principalmente, en los primeros años de vida<sup>1-5</sup>.

La infección por CMV produce alta morbilidad en niños infectados por VIH y en ellos, su letalidad alcanza al 30%. La enfermedad por CMV representa el 8 a 10% de las enfermedades marcadoras de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)<sup>6-8</sup>. Es frecuente que sea la primera manifestación de SIDA, constituyendo motivo para sospechar la pre-existencia de infección por VIH.

Debido a la ausencia de publicaciones sobre esta enfermedad en la población infantil infectada con VIH en Chile, se estudiaron los casos de enfermedad causada por este virus registrados en la cohorte nacional de VIH pediátrico, con el fin de describir su frecuencia, presentación clínica, la respuesta al tratamiento y profilaxis indicados, y el tiempo de sobrevida.

## Pacientes y Método

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo en un total de 222 niños chilenos infectados con VIH, hijos de madre seropositivas para VIH, que en su evolución presentaron enfermedad por CMV, entre enero de 1989 y julio de 2005. En todos ellos, se concluyó que el mecanismo de transmisión de la infección por VIH fue vertical. Para ello, se consideró la evidencia de infección materna por este virus y la ausencia de otras fuentes de infección.

Se definió *enfermedad por CMV* a aquella entidad clínica con manifestaciones sugerentes y evidencias de replicación viral en muestras correspondientes al órgano blanco, o que cumplía con dos de las siguientes condiciones: estudio histológico característico, respuesta clínica al tratamiento antiviral específico y ausencia de otros agentes patógenos (Tabla 1)<sup>9</sup>. Se consideró *probable* enfermedad por CMV si, en ausencia de replicación viral evidente, el cuadro clínico se asoció sólo a una de las condiciones señaladas (Tabla 1). Se excluyeron de este estudio los casos con infección activa por CMV (aislamiento de virus) en ausencia de síntomas clínicos.

Se revisaron las fichas clínicas de los pacientes y se consignó la edad del diagnóstico de infección por VIH y por CMV, la etapa clínica de la infección VIH al

**Tabla 1. Criterios de enfermedad por CMV\***

Enfermedad por CMV	Probable enfermedad por CMV
Clínica sugerente y replicación viral activa en órgano (s) blanco	Clínica sugerente e histología probable
Clínica sugerente, histología probable y respuesta clínica a tratamiento	Clínica sugerente y respuesta clínica a tratamiento
Clínica sugerente, respuesta clínica a tratamiento y ausencia de otros patógenos	Clínica sugerente y ausencia de otros patógenos

\* Adaptado de ref 9

momento del diagnóstico de enfermedad por CMV, el recuento de linfocitos TCD4 y la cuantificación de la carga viral de VIH. También se registraron las manifestaciones clínicas del episodio de CMV, los métodos de diagnóstico utilizados, el tratamiento y la profilaxis recibida, la evolución posterior al manejo terapéutico y la aparición de eventos de toxicidad atribuibles al uso de ganciclovir.

De acuerdo con el protocolo nacional de seguimiento de niños infectados con VIH del Comité Nacional de SIDA Pediátrico, en los pacientes con sospecha de infección por algún patógeno oportunista de origen pulmonar se realizó lavado bronco-alveolar para cultivo bacteriano, búsqueda de antígenos de virus respiratorios (VRS, influenza A y B, parainfluenza 1, 2, 3 y ADV), baciloscopia, cultivo de Koch, tinción para hongos, detección de antígeno de CMV (técnica de *shell vial*) y tinción argéntica de Gomori Grocott o RPC para *Pneumocystis jiroveci*. Cuando no se dispuso de lavado bronco-alveolar, el estudio etiológico se realizó a partir de otras muestras respiratorias, con mayor frecuencia, aspirado nasofaríngeo u oro-traqueal. En pacientes con diarrea crónica o refractaria se tomaron muestras para coprocultivo, parasitológico seriado de deposiciones, tinción para *Cryptosporidium* en deposiciones, biopsia intestinal para microscopía electróni-

**Tabla 2. Frecuencia de la enfermedad por CMV en niños infectados por VIH. Chile, Enero 1988- Julio 2005**

Casos	n	%
Niños infectados con VIH *	222	100,0
Niños con enfermedad por CMV	28	12,6

\*Informe semestral Instituto de Salud Pública de Chile. Julio 2005

ca y aislamiento viral. En casos de sospecha de esofagitis se realizó endoscopia y biopsia esofágica. Las muestras fueron estudiadas mediante cortes histológicos y estudio microbiológico para CMV, virus herpes simplex y hongos. A todo paciente con infección por CMV confirmada se le practicó fondoscopia, de acuerdo con el protocolo de seguimiento de infecciones oportunistas. Finalmente, en los casos en que reaparecieron los síntomas, se repitió el estudio pertinente para descartar una recaída.

## Resultados

En 28 de 222 (12,6%) niños infectados con VIH, se sospechó una enfermedad por CMV durante su evolución (Tabla 2). No se observaron diferencias de sexo entre los 222 pacientes en seguimiento, como tampoco entre los 28 casos con sospecha de enfermedad por CMV.

La mediana de edad al momento de plantearse el diagnóstico de enfermedad por CMV fue 7,5 meses. La distribución porcentual por grupo de edad se observa en la Tabla 3.

La enfermedad por CMV se confirmó en 25 de estos pacientes. En cinco casos se diagnosticó enfermedad diseminada debido al compromiso de dos o más órganos; en 17 neumopatía, y en los otros tres pacientes retinitis, esofagitis y colitis, respectivamente (se estableció como enfermedad probable ya que, pese a tener síntomas compatibles y haber respondido al tratamiento con ganciclovir, la enfermedad por CMV no se confirmó, porque el virus se aisló en muestras no representativas del órgano blanco en dos niños y, en otro, se detectó en concomitancia con otros agentes) (Tabla 4).

**Tabla 3. Distribución de los niños con infección por VIH y enfermedad por CMV, según edad. Chile, Enero 1988- Julio 2005**

Edad (meses)	n	%
1 - 6	13	46,5
7 - 12	2	7,1
13 - 24	5	17,9
25 - 36	2	7,1
37 - 48	2	7,1
49 o más	4	14,3
Total	28	100,0

\*Promedio: 22,9 meses; Mediana: 7,5 meses; Moda: 4 meses; Rango: 2 m - 9 a 8 m



**Tabla 4. Manifestaciones clínicas, diagnóstico, tratamiento, infecciones oportunistas asociadas, resultado y conclusión diagnóstica en 28 niños VIH con enfermedad por CMV. Chile, Enero 1989-Julio 2005**

n paciente	Diagnóstico clínico	Diagnóstico de laboratorio	Detección de otro agente	Tratamiento	Evolución	Conclusión diagnóstica
1	Neumopatía, IRA, hepatitis, anemia leucopenia, trombocitopenia, atrofia cerebral	RPC cualitativa en LBA Antigenemia (27 núcleos positivos)	NO	Ganciclovir, VM	Resolución de enfermedad	Enfermedad diseminada por CMV
2	Neumopatía, anemia, trombocitopenia, hepatitis, calcificaciones cerebrales	Antigenemia RPC en tiempo real de sangre	NO	Ganciclovir Gamaglobulina	Curación Reactivación	Enfermedad diseminada por CMV
3	Neumopatía, IRA, hepatitis granulomatosa, retinitis, atrofia cerebral	AV de AT y orina Estudio inmunohistoquímica en biopsia hepática	NO	Ganciclovir Gamaglobulina, VM	Resolución	Enfermedad diseminada por CMV
4	Neumopatía, IRA, hepatitis, anemia, leucopenia, trombocitopenia, diarrea refractaria	AVR de AT e histología en tejido pulmonar	NO	Ganciclovir, VM Gamaglobulina	Resolución	Enfermedad diseminada por CMV
5	Neumopatía, IRA, hepatitis, diarrea refractaria, diplejia espástica	AV de saliva	NO	Ganciclovir, VM Gamaglobulina	Resolución	Enfermedad diseminada por CMV
6	Neumopatía	AVR en LBA	NO	Ganciclovir Gamaglobulina	Resolución	Neumopatía por CMV
7	Neumopatía	AVR de LBA	<i>Candida sp</i>	Ganciclovir Gamaglobulina	Resolución	Neumopatía por CMV
8	Neumopatía, IRA, emaciación	AVR de LBA	NO	Ganciclovir, VM Gamaglobulina	Resolución	Neumopatía por CMV
9	Neumopatía, IRA,	AVR de LBA	NO	Ganciclovir Gamaglobulina, VM	Resolución	Neumopatía por CMV
10	Neumopatía	AVR de LBA	NO	Ganciclovir Gamaglobulina	Resolución	Neumopatía por CMV
11	Neumopatía Anemia, aumento transaminasas	AVR de LBA	NO	Ganciclovir Gamaglobulina	Resolución	Neumopatía por CMV
12	Neumopatía, IRA, anemia, leucopenia	AVR de LBA	NO	Ganciclovir Gamaglobulina, VM	Resolución	Neumopatía por CMV
13	Neumopatía, anemia	AV de LBA, ANF, orina	NO	Ganciclovir Gamaglobulina	Recaída clínica Resolución	Neumopatía por CMV Neumopatía por CMV
14	Neumopatía	AV de LBA	NO	Ganciclovir, Foscarnet Gamaglobulina	Resolución	Neumopatía por CMV
15	Neumopatía, elevación transaminasas	AVR de LBA AV de orina	NO	Ganciclovir Gamaglobulina	Resolución	Neumopatía por CMV
16	Neumopatíaesofagitis, anemia, hipotonía	AVR de AT	NO	Ganciclovir Gamaglobulina	Resolución	Neumopatía por CMV
17	Neumopatía, neumotórax	AVR de AT	NO	Ganciclovir, VM	Resolución	Neumopatía por CMV
18	Neumopatía, anemia	AVR de AT	NO	Ganciclovir Gamaglobulina	Curación Reactivación	Neumopatía por CMV
19	Neumopatía, IRA, anemia, trombocitopenia, leucopenia, aumento transaminasas	AVR de AT	NO	Ganciclovir, VM Gamaglobulina,	Fallece	Neumopatía por CMV
20	Neumopatía, IRA, diarrea refractaria	AVR de AT	NO	Ganciclovir, VM Gamaglobulina,	Resolución	Neumopatía por CMV
21	Neumopatía, IRA, colestasia hepática, retinitis	AVR de AT	NO	Ganciclovir, VM Gamaglobulina,	Resolución	Neumopatía por CMV
22	Neumopatía, IRA, emaciación	AVR de AT	ADV en AT	Ganciclovir, VM Gamaglobulina	Fallece	Neumopatía por CMV y ADV
23	Esofagitis	Estudio histológico en biopsia esofágica	NO	Ganciclovir Gamaglobulina	Resolución	Esofagitis por CMV
24	Diarrea crónica	Estudio histológico en tejido	NO	Ganciclovir	Resolución	Colitis por CMV
25	Retinitis	Fondo de ojo compatible AVR de orina	NO	Ganciclovir Gamaglobulina	Resolución	Retinitis por CMV
26	Neumopatía, hepatitis, anemia, leucopenia, trombocitopenia, diarrea refractaria	AVR y AV de ANF y AT	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> en AT y contenido gástrico, y <i>S. pneumoniae</i> y <i>Candida sp</i> en sangre	Ganciclovir Anfotericina B Ceftriaxona Tratamiento Gamaglobulina	Resolución	Probable enfermedad por CMV
27	Neumopatía, hepatitis	AVR de ANF	NO	Ganciclovir Gamaglobulina	Resolución	Probable neumopatía por CMV
28	Neumopatía, IRA, anemia, trombocitopenia, diarrea refractaria	AVR de ANF	<i>Candida sp</i>	Ganciclovir Gamaglobulina Fluconazol, VM	Resolución	Probable neumopatía por CMV

AVR = aislamiento viral rápido (shell vial); AV = aislamiento viral clásico; RPC = Reacción de polimerasa en cadena; AT = aspirado traqueal; LBA = lavado broncoalveolar ANF = aspirado nasofaríngeo; ADV = Adenovirus IRA = Insuficiencia respiratoria aguda M = Ventilación mecánica



El diagnóstico clínico más frecuente fue la neumopatía con presentación atípica (25/28 casos, 89,3%). Doce niños evolucionaron con insuficiencia respiratoria aguda y en dos se realizó el diagnóstico de síndrome de *distress* respiratorio del adulto. Todos ellos requirieron ventilación mecánica, con una duración promedio de 14 días en 11 niños (rango: 4–27 días); en un caso, el soporte ventilatorio se prolongó durante 10 meses (Tabla 4).

En cinco casos, una diarrea de curso prolongado y refractario a los tratamientos habituales, fue la principal manifestación del compromiso digestivo. En un caso, la evolución crónica de la diarrea motivó la sospecha de infección por CMV, diagnóstico que se confirmó mediante el estudio histológico de la biopsia intestinal. En uno de los dos niños con esofagitis, ésta fue la manifestación inicial de enfermedad; en él, el diagnóstico específico de CMV se hizo a partir de la biopsia. Uno de los ocho casos con hepatitis evolucionó con colestasia intrahepática y otros tres presentaron elevación significativa de las transaminasas hepáticas (Tabla 4).

La anemia, en distintos grados, se presentó en 11 niños; en cinco se observó leucopenia y en seis trombocitopenia (Tabla 4).

La evaluación neurológica demostró compromiso del SNC en cinco niños: atrofia cerebral en dos pacientes, diplejía espástica, síndrome hipotónico y calcificaciones cerebrales en un caso, respectivamente. En dos de tres niños con retinitis, hubo desprendimiento de retina (Tabla 4).

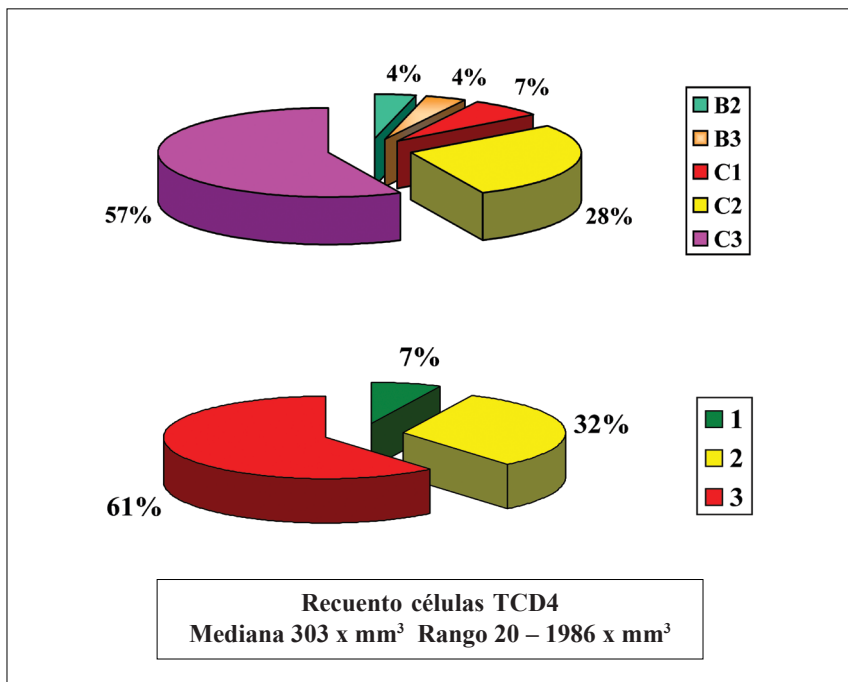
El intervalo de tiempo entre el diagnóstico de infección por VIH y la enfermedad por CMV fue de 0 a 105 meses. En 15 pacientes (56%), la enfermedad por CMV correspondió a la primera manifestación de la infección por VIH. Al momento del diagnóstico de la enfermedad por CMV, 92% de los niños fueron clasificados en la etapa C (categoría clínica) de la clasificación del CDC, año 1994<sup>8</sup>, para niños infectados por VIH. Ningún niño se clasificó en las etapas N o A (Figura 1).

En 26 niños se realizó el recuento de LT CD4 al momento del diagnóstico de la enfermedad por CMV; la mediana del recuento fue 303 células/mm<sup>3</sup> (rango: 20–1.986 células/mm<sup>3</sup>), con un porcentaje (en relación a linfocitos totales) de 14% (rango: 1– 43%). Siete por ciento de los niños se clasificó en la etapa inmunológica 1, 32% en etapa 2 y 61% en etapa 3, de acuerdo con la clasificación CDC-1994 (Figura 1). Sólo 40% de los lactantes bajo un año de edad tenía inmunodepresión grave al momento del diagnóstico de enfermedad por CMV (Tabla 5).

En 19 casos se determinó la carga viral de VIH al diagnosticar la enfermedad por CMV. La mediana fue 180.000 copias ARN/ml (rango: no detectable a 17.000.000 copias ARN/ml).

Once pacientes habían iniciado terapia anti-retroviral (TARV) antes de presentar la enfermedad por CMV. Tres de ellos recibían biterapia, siete triterapia y un paciente recibía cuatro anti-retrovirales. Este último, al igual que dos niños con biterapia y tres con triterapia, no habían respondido a la TARV indicada.

El CMV fue detectado en muestras respiratorias en la mayoría de los niños: lavado bronco-alveolar en 11 casos, aspirado traqueal en diez y aspirado nasofaríngeo en cuatro niños. En cuatro pacientes el estudio



**Figura 1.** Distribución de la Clasificación CDC 1994 para las etapas clínico-inmunológicas de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana en niños menores de 13 años con enfermedad por CMV. Chile, Enero 1988-2005.

**Tabla 5. Porcentaje de TCD4 en los menores de 13 meses con infección VIH y enfermedad por CMV. Chile, Enero 1988-Julio 2005**

% TCD4	n	%
< 15	6	40
5 - 24	6	40
> 25	3	20
Total	15	100,0

\*Mediana: 14%; Rango : 1 – 43%



se realizó en orina, en dos en sangre y en uno en saliva. El método de diagnóstico más utilizado fue la detección de antígeno precoz mediante *shell vial* -20 pacientes-, seguido del aislamiento viral (6 casos), detección de ADN viral por RPC y antigenemia en dos, respectivamente. La histología fue el método diagnóstico en cuatro niños (Tabla 4).

Todos los pacientes fueron tratados con ganciclovir ev en dosis de 10 mg/kg/día. El tratamiento se prolongó por 21 días en fase de inducción, excepto en el niño con colitis, en el que se extendió a 30 días. En un caso se asoció foscarnet en dosis de 180 mg/kg/día. Dieciocho niños recibieron ganciclovir ev tres veces por semana, entre 21 y 69 dosis, como fase de mantención.

Sólo en un niño se confirmó toxicidad por ganciclovir, la que se manifestó como agravamiento de la anemia leve que estaba presente al inicio de la enfermedad por CMV, situación que revirtió tras la finalización del tratamiento. En otro caso se sospechó toxicidad hepática; sin embargo, ésta fue descartada por la biopsia que demostró una hepatitis granulomatosa compatible con daño por CMV. A 22 niños se les administró 400 mg/kg de inmunoglobulina ev cada 21 a 30 días.

Sobrevivieron 26 niños y sólo tres presentaron una evolución tórpida. Dos niños fallecieron (letalidad de 7,1%). El episodio de enfermedad por CMV se resolvió en 2,4 meses en promedio (rango: 1-8 meses; moda: 1 mes). En los pacientes en los que el tratamiento fue exitoso, la sobrevida, al cierre del estudio, alcanzaba un promedio de 42 meses, con un rango de 3 a 130 meses. Hubo recaída de la enfermedad en tres casos, cumplidos 1, 2 y 18 meses del episodio inicial, respectivamente. Dos pacientes con retinitis evolucionaron a la ceguera unilateral. Actualmente, permanecen vivos 22 niños. Cuatro pacientes fallecieron en etapa de SIDA terminal, posteriormente, por causas no asociadas al CMV: dos de ellos por diarrea intratable y emaciación, uno por meningitis y neumopatía y el último por accidente vascular encefálico y colangitis.

En 17 de los 26 sobrevivientes se administró profilaxis secundaria. En siete de ellos se usó ganciclovir ev tres veces por semana, en tres por vía oral, y en uno se utilizó valganciclovir. Seis de estos 17 niños recibieron aciclovir oral transitoriamente, durante el período en que no se disponía en el país de ganciclovir para uso oral. La duración promedio de la profilaxis secundaria fue de 5,5 meses (rango 1 a 18 meses).

El CMV se detectó en concomitancia con otros agentes oportunistas en cuatro pacientes. En dos casos de neumopatía grave se encontró *Candida* sp en muestras respiratorias; su participación como agente causal es difícil de establecer, considerándose al CMV responsable de esta patología. En un paciente con neumopatía, insuficiencia respiratoria y emaciación, la

asociación de CMV y ADV resultó fatal. En otro caso, pese a la detección de *Mycobacterium tuberculosis*, *Streptococcus pneumoniae* y *Candida* sp, se consideró a CMV como el principal responsable de las manifestaciones generalizadas que presentaba el paciente (neumopatía grave con insuficiencia respiratoria, anemia, leucopenia, trombocitopenia y diarrea refractaria).

## Discusión

Citomegalovirus es uno de los principales agentes oportunistas en los pacientes infectados con VIH. En los niños, el riesgo de infectarse por CMV es mayor y la infección se adquiere más precozmente que en quienes no tienen VIH. Así, sólo 15% de los recién nacidos no infectados con VIH se infecta con CMV antes de los seis meses de edad; en comparación, 40% de los lactantes infectados por VIH adquieren el CMV hasta esta edad<sup>6</sup>. En nuestros pacientes, la mediana de edad del diagnóstico de CMV fue 7,5 meses; en más de la mitad de los casos éste se hizo antes del año de edad y en 13 antes de los 7 meses de vida. Si bien no es posible determinar si la edad en que se detectaron los síntomas corresponde al momento de la primoinfección, podemos afirmar que 82% de los niños estaba infectado por CMV antes de los cuatro años de edad. Este hallazgo es concordante con lo señalado en la literatura científica: el riesgo de la infección se mantiene alto en los primeros cuatro años de vida<sup>6</sup>.

La enfermedad por CMV es indicadora de SIDA<sup>6,8</sup> y este virus acelera la progresión de la infección por VIH y contribuye al deterioro inmunológico del paciente<sup>6,7,11</sup>. Así, los niños que adquieren el VIH en forma vertical y además se infectan con CMV antes de nacer o en los primeros meses de vida, progresan más rápidamente a SIDA. Se ha descrito que a los 18 meses de edad, 70% ya presentará el SIDA, en comparación con 30% de los niños infectados únicamente por VIH<sup>6</sup>. El 92% de nuestros pacientes se encontraba en etapa de SIDA al momento del diagnóstico de enfermedad por CMV y 61% en etapa inmunológica 3. Estos resultados corroboran que la enfermedad por CMV se presenta en pacientes con bajos recuentos de LT CD4<sup>10</sup>, es decir, cuando la inmunodeficiencia es grave. No obstante, en el grupo de lactantes bajo 12 meses de edad 40% tenía inmunodepresión moderada y en 20% el recuento de LTCD4 era normal. Por esto, es necesario investigar la infección por CMV en forma precoz en este grupo etario, independiente del grado de compromiso inmune.

La enfermedad por CMV en adultos, generalmente es monosintomática, comprometiendo, principalmente, la retina o el tracto digestivo<sup>11,12,14</sup>. Por el contrario,



en niños, si bien el CMV puede comprometer sólo un órgano -generalmente pulmón, intestino o la retina-, lo más frecuente es la enfermedad generalizada, con neumopatía de rápida progresión hacia la insuficiencia respiratoria, compromiso hematológico, hepático, del tracto digestivo, neurológico y de retina. De acuerdo con esto, 64% de los niños estudiados tenía compromiso de más de dos órganos y la forma de presentación principal fue la pulmonar (88,5%). Las manifestaciones clínicas incluyen síntomas respiratorios, úlceras orales y esofágicas que pueden progresar hasta la perforación, disfagia, diarrea prolongada o crónica -con frecuencia sanguinolenta-, ictericia, hepatomegalia, esplenomegalia y hematuria. Los hallazgos de laboratorio más frecuentes son anemia, leucopenia, trombocitopenia, elevación de la deshidrogenasa láctica, bilirrubina y transaminasas hepáticas, hematuria y cilindruuria. Por tal motivo, en todo niño co-infectado con VIH y CMV debe realizarse un estudio funcional de todos los parénquimas potencialmente comprometidos, incluyendo hemograma, recuento de plaquetas, función hepática y renal, orina completa, deshidrogenasa láctica, radiografía de tórax, fundoscopia, evaluación neurológica, estudio de LCR y TAC si se sospecha una meningo-encefalitis, endoscopia digestiva baja en casos de diarrea inveterada, o alta si se sospecha de una esofagitis.

La retinitis es una de las complicaciones más graves y se presenta como una lesión inicialmente periférica y unilateral, con edema, hemorragia y, finalmente, necrosis de la retina. El inicio tardío del tratamiento no impide la progresión rápida al ojo contralateral, produciendo secuelas muchas veces invalidantes<sup>14,15</sup>. En todos los niños con CMV en esta serie se realizó fundoscopia, diagnosticándose retinitis en tres; dos de ellos evolucionaron a la ceguera unilateral. En niños pequeños con infección por VIH, en quienes se detecta CMV en cualquier muestra, debe practicarse la fundoscopia en forma rutinaria. En niños mayores y adultos, la pérdida de la visión central o periférica, escotomas o visión de partículas flotantes, permiten sospechar su diagnóstico oportunamente. Se recomienda, incluso, realizar fundoscopia cada 4 a 6 meses en lactantes y prescolares co-infectados con CMV, especialmente, cuando su inmunodepresión es grave; en escolares debe buscarse la sintomatología correspondiente y según cada caso, solicitar la evaluación oftalmológica<sup>19</sup>.

El compromiso neurológico también es frecuente y puede manifestarse en forma aguda, como meningo-encefalitis, habiéndose descrito casos con mielitis y poliradiculopatía<sup>10,16</sup>. Cuando la infección por CMV ocurre tempranamente *in útero*, se presenta con microcefalia, calcificaciones cerebrales, sordera y retardo

mental, entre otras manifestaciones<sup>17</sup>. Sólo en un niño se encontró microcefalia y calcificaciones cerebrales, sugiriendo que la infección por CMV fue adquirida durante la gestación. En los otros cuatro pacientes que presentaron compromiso neurológico, no fue posible afirmar si sus secuelas obedecían a la infección por VIH, por CMV o por ambos agentes.

La enfermedad por CMV puede evolucionar con sordera, tanto en la forma congénita como en la infección postnatal. Se considera la principal causa de sordera en niños pequeños sanos<sup>18</sup>. En nuestro grupo no se ha evaluado el compromiso auditivo, el que deberá ser incluido en un protocolo de seguimiento a futuro.

Para el diagnóstico de CMV, la detección de IgG en el lactante bajo un año de edad no es útil debido al traspaso de anticuerpos maternos. La pesquisa de IgM puede arrojar falsos positivos y negativos. El aislamiento de CMV en orina de recién nacidos hijos de madres infectadas con VIH, en las primeras dos semanas de vida, confirma la infección congénita; su ausencia, por el contrario, descarta esta infección intrauterina. Para la detección oportuna de las infecciones citomegálicas, los expertos recomiendan efectuar serología y aislamiento viral en muestras de orina, en forma anual, en niños infectados por VIH. Esta pesquisa es particularmente útil en niños seronegativos para CMV o con cultivos virales negativos<sup>19</sup>. El aislamiento viral rápido-*shell vial*, en el cual se combina el cultivo celular con la detección de antígenos tempranos por inmunofluorescencia, permite identificar en forma rápida y específica la presencia del virus en replicación, en la muestra. Esta técnica ha sido aplicada, de preferencia, en orina y saliva; en nuestra experiencia, la antigenemia (detección del antígeno p65), tiene bajo rendimiento en niños pequeños. La RPC cualitativa no permite discriminar entre infección y enfermedad por CMV en algunos tipos de muestras y aún no se establecen valores de corte indicadores de enfermedad para la RPC cuantitativa; ambas tienen un costo elevado<sup>20</sup>. El diagnóstico se hizo de preferencia en muestras respiratorias utilizando el método de *shell vial*, especialmente, desde lavado bronco-alveolar o aspirado traqueal. El Comité Nacional de SIDA Pediátrico propone que en los pacientes con neumopatía atípica se estudien patógenos habituales y oportunistas en el lavado bronco-alveolar, lo que explica la precocidad del diagnóstico y la efectividad del tratamiento alcanzada en esta serie.

La terapia recomendada para la enfermedad por CMV, incluida la retinitis, es ganciclovir ev y, como alternativa, puede emplearse foscarnet. En casos graves puede asociarse ambos antivirales. Trabajos recientes han demostrado la eficacia de dos dosis diarias de ganciclovir ev durante dos semanas, seguido de ganciclovir



oral como terapia de mantención<sup>21</sup>. En niños sobre tres años de edad, afectados por retinitis, se pueden asociar inyecciones de ganciclovir o foscarnet intravítreo o como implante intraocular, con ganciclovir oral<sup>19,22</sup>. Todos nuestros pacientes fueron tratados con ganciclovir ev y sólo uno requirió también foscarnet. Si bien estos antivirales pueden causar efectos adversos graves<sup>19</sup>, en ninguno de ellos debió suspenderse la terapia por esta causa.

En niños con serología positiva para CMV e inmunodepresión grave, se recomienda el uso de profilaxis primaria, es decir, prevenir el primer evento de enfermedad por esta causa. Se sugiere utilizar ganciclovir oral, aunque no existe consenso entre los autores, dado su alto costo y los posibles efectos adversos<sup>23</sup>. Hasta ahora, el énfasis está enfocado a la pesquisa precoz de la replicación viral en eventos sospechosos.

En todos los niños infectados con VIH que desarrollan enfermedad por CMV se ha recomendado profilaxis secundaria de por vida, para prevenir la recurrencia<sup>19,23</sup>. Ésta puede hacerse con 5 mg/kg/día de ganciclovir ev, 3 a 5 veces por semana; tratamiento limitado por la necesidad de instalar un catéter venoso central. La medicación oral es ideal, pero la formulación pediátrica de valganciclovir no está disponible en nuestro país y sólo existe una publicación sobre su uso en niños<sup>24</sup>. En 25 de los 26 sobrevivientes se realizó profilaxis secundaria, cuya principal dificultad fue mantener la vía venosa. Tres casos debieron tratarse nuevamente debido a la reactivación del cuadro clínico. Ningún niño se ha mantenido con profilaxis de por vida, probablemente porque en la mayoría se inició TARV o se cambió el esquema anti-retroviral, lográndose una buena adherencia. Si bien no existen recomendaciones específicas para la suspensión de la profilaxis secundaria, se ha comprobado que el uso de HAART (terapia anti-retroviral altamente activa) disminuye la incidencia y recurrencia de los eventos oportunistas. En un estudio multicéntrico<sup>25</sup>, se concluyó que, en niños, es posible suspender la profilaxis secundaria para patógenos oportunistas después de seis meses de HAART con buena adherencia y con recuentos de LT CD4 superiores a 20%, a partir de los seis años y sobre 25% bajo esta edad.

Otras publicaciones demuestran que la enfermedad por CMV, generalmente, es grave y de alta mortalidad si ocurre antes de los 18 meses de edad<sup>6</sup>. En nuestro grupo de pacientes la resolución del evento se logró

con tratamiento convencional y más del 90% no presentó nuevos episodios. La explicación de estos resultados y de la letalidad inferior a la descrita en la literatura médica probablemente se fundamente en la precocidad del diagnóstico e inicio del tratamiento.

CMV es un agente frecuente de morbilidad en niños con VIH. El diagnóstico y tratamiento oportuno permiten una buena evolución de esta enfermedad, por lo que es necesario mantener la búsqueda de CMV en estos pacientes. La pesquisa debe incluir a los hijos de madre portadora de VIH durante las primeras semanas post parto, en una muestra de orina o saliva. Asimismo, se debe insistir en las medidas preventivas para evitar la adquisición de CMV en los niños infectados con VIH, consistentes en: educar a sus padres o cuidadores sobre los mecanismos de transmisión del CMV; mantener una adecuada higiene; evaluar los riesgos que implica la asistencia a sala cuna y jardín infantil y, en caso de transfusión sanguínea, utilizar filtros adecuados.

**Agradecimientos.** A Sras. María Isabel Campos, secretaria y Mónica Peña, tecnóloga médico del Programa de Virología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile por su colaboración en la recepción y procesamiento de las muestras clínicas.

## Resumen

Citomegalovirus (CMV) es una infección oportunista frecuente en niños infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH 1) y produce altas tasas de morbilidad y mortalidad. El objetivo de este estudio fue determinar la frecuencia y trascendencia de la enfermedad por CMV en la cohorte de niños chilenos infectados con VIH-1. Se encontró enfermedad por CMV en 28 de 222 niños infectados con VIH-1 (12,6%); 92% fue clasificado en etapa C y 61% en categoría 3 (CDC 1994). La enfermedad pulmonar fue la manifestación más común (25). Las muestras clínicas se obtuvieron de tracto respiratorio, sangre, orina y biopsia. Para la detección de CMV se utilizó, preferentemente, el cultivo acelerado (*shell vial*), (20/28). Todos fueron tratados con ganciclovir ev. El tiempo promedio de supervivencia fue 42 meses hasta el momento de esta evaluación. **Conclusión:** La enfermedad por CMV causó morbilidad y mortalidad en los niños chilenos infectados por VIH-1. El diagnóstico y tratamiento precoces son la base para un resultado exitoso.



## Referencias

- 1.- Mussi-Pinhata M, Yamamoto A, Figueiredo L, Cervi M, Duarte G. Congenital and perinatal cytomegalovirus infection in infants born to mothers infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr* 1998; 132: 285-90.
- 2.- Marodi L. Cytomegalovirus in HIV-infected newborns. *Pediatr Res* 2000; 47: 173.
- 3.- Prover C G, Enright A M. Congenital cytomegalovirus (CMV) infections: hats off to Alabama. *J Pediatr* 2003; 143: 4-6.
- 4.- Likinukul S, Bhattarakosol P, Poovorawan Y. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in children born to HIV-1 women. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2003; 21: 127-30.
- 5.- Chakraborty R, Rees G, Bourboulia D, Cross A, Dixon J, D'Agostino A et al. Viral coinfections among African children infected with human immunodeficiency virus type 1. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 922-4.
- 6.- Kovacs A, Schluchter M, Easley K, Demmler G, Shearer W, Russa P, et al. Cytomegalovirus infection and HIV-1 disease progression in infants born to HIV-1 infected women. The pediatric pulmonary and cardiovascular complications of vertically transmitted HIV infection Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 77-84.
- 7.- Doyle M, Atkins JT, Rivera-Matos I. Congenital cytomegalovirus infection in infants infected with human immunodeficiency virus. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 1102-6.
- 8.- Centers for Disease Control and Prevention. 1994 revised classification system for Human Immunodeficiency Virus infection in children less 13 years age. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep* 1994; 43: 1-17.
- 9.- Gentile G, Picardi A, Capobianchi A Spagnoli A, Cudillo C, et al. A prospective study comparing quantitative cytomegalovirus (CMV) polymerase chain reaction in plasma and pp64 antigenemia assay in monitoring patients after allogeneic stem cell transplantation. *BMC Infectious Diseases* 2006; 6: 167.
- 10.- Chandwani S, Kaul A, Bebenroth D, Kim M, Di John D, Fidelia A, et al. Cytomegalovirus infection in human immunodeficiency virus type 1-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 310-4.
- 11.- Skolnik P R, Kosloff B R, Hirsch M S. Bidirectional interactions between human immunodeficiency virus type 1 and cytomegalovirus. *J Infect Dis* 1988; 157: 508-14.
- 12.- Jabs D A, Van Natta M L, Kempen J H, Reed Pavan P, Lim J I, Murphy R L, et al. Characteristics of patients with cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol* 2002; 133: 48-61.
- 13.- Dieterich DT, Rahmin M. Cytomegalovirus colitis in AIDS: presentation in 44 patients and a review of the literature. *J Acquir Immun Defic Syndr* 1991; 4 (Suppl 1): 29-35.
- 14.- Van Even G, Mauck K, Gumbel H, Richter R. Prevalence and treatment of cytomegalovirus-retinitis in HIV-infected children. *Int Conf AIDS* 1996 Jul 7-12; 11: 135 (abstract N° We.C.3447).
- 15.- Verdaguer J I, Verdaguer J, Valdivia H, Varela C, López M. Estudio clínico en retinitis por citomegalovirus. *Arch Chil Oftalmol* 2000; 57: 57-68.
- 16.- Marriage S, Booy R, Lyall H, Evans J, Owens C, Watkins P, et al. Cytomegalovirus myelitis in a child infected with human immunodeficiency virus type 1. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 549-51.
- 17.- Pass R, Fowler K, Boppana S, Britt W, Stagno S. Congenital cytomegalovirus infection following first trimester maternal infection: symptoms at birth and outcome. *J Clin Virol* 2006; 35: 216-20.
- 18.- Ross S, Fowler K, Ashrith G, Stagno S, Britt W, Pass R, et al. Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection born to mothers with preexisting immunity. *J Pediatr* 2006; 148: 332-6.
- 19.- Centers for Disease Control and Prevention. Treating opportunistic infections among HIV-exposed and infected children. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep* 2004/53 (RR14); 34-7.
- 20.- Storch GA. Diagnostic virology. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 739-51.
- 21.- Sayito A, Viani R, Schrier R, Spector S. Treatment of infants coinfecting with HIV-1 and cytomegalovirus with combination antiretrovirals and ganciclovir. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 983-5.
- 22.- Van Even G, Mauck K, Gumbel H, Richter R, Ohrloff C. Prevalence and treatment of cytomegalovirus-retinitis in HIV-infected children. *Int Conf AIDS* 1996 Jul 7-12; 11: 135 (abstract n° We. C.3447).
- 23.- Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep* June 14, 2002/51(RR08): 1-46.
- 24.- Burri M. Oral valganciclovir in children: single dose pharmacokinetics in a six-year-old girl. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 263-6.
- 25.- Nachman S, Gona P, Dankner W, Weinberg A, Yogev R, Gershon A, et al. The rate of serious bacterial infections among HIV-infected children with immune reconstitution who have discontinued opportunistic infection prophylaxis. *Pediatrics* 2005; 115: 488-94.