

Reactivación de Citomegalovirus en crisis de enfermedad inflamatoria intestinal: un análisis retrospectivo

Roberto Candia B.¹, Patricio Ibáñez L.¹, Luis Méndez A.² y Manuel Álvarez L.¹

¹Gastroenterólogo, Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.
²Gastroenterólogo, Centro Médico San Joaquín, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

Recibido: 31 de marzo de 2013
Aceptado: 1 de agosto de 2013

Correspondencia a:

Dr. Roberto Candia Balboa
Marcoleta 367 interior, primer piso, Departamento de Gastroenterología, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.
Teléfono: (+56 2) 2354 3820
E-mail: roberto.candia@gmail.com

Cytomegalovirus reactivation in inflammatory bowel disease: a retrospective analysis

Cytomegalovirus (CMV) is considered an agent involved in reactivation of inflammatory bowel disease (IBD). In our country there are no studies or guidelines to standardize CMV search in that setting. **Objective:** To describe the prevalence of CMV infection in hospitalized patients with IBD. **Methods:** Retrospective analysis of patients hospitalized due to IBD crisis from June 2007 to June 2009 at a university health center. Electronic cards, laboratory data, and endoscopic study were reviewed. CMV reactivation was diagnosed by means of antigenemia assay, and/or histopathology. **Results:** 88 IBD crises were identified (74 patients), in 52 a CMV study was requested (47 with antigenemia assay). Mean age was 38.5 years-old, 54% female, ulcerative colitis 67.3%, Crohn disease 32.7%. IBD crisis were classified as follows; severe 57.7%, moderate or mild 42.3%. The CMV diagnosis test was positive in 5 cases (9.6%), all of them were severe crisis (16.6% in severe crisis *versus* 0% in moderate/mild crisis, $p = 0.055$). In the group of steroid resistant disease the CMV antigenemia was positive in 66.6% *versus* 2.17% of non-steroid resistant patients ($p = 0.0002$). Test to detect CMV performed after the third day of hospitalization were positive in 36.36% *versus* those performed earlier, which were positive in 2.43% ($p = 0.004$). **Conclusion:** High prevalence of CMV infection in cases of severe IBD crisis was detected, specifically in a subgroup of steroid-resistant patients and three days after hospital admission. These findings suggest the importance to search CMV in this subgroup of patients.

Key words: Cytomegalovirus, inflammatory bowel diseases, Crohn's disease, ulcerative colitis, risk factors, Cytomegalovirus reactivation.

Introducción

La infección por Citomegalovirus (CMV) es altamente prevalente. Estudios nacionales y extranjeros muestran una seroprevalencia de 30 a 90% en población general: a mayor edad y menor nivel socioeconómico la prevalencia es mayor¹⁻³. En pacientes inmunocompetentes la primoinfección puede ser oligosintomática o manifestarse como una mononucleosis, sin embargo, CMV cuenta con mecanismos de evasión inmunológica que le permiten generar una infección latente, similar a otros virus de la familia *Herpesviridae*⁴⁻⁶. A pesar de lo anterior, es el propio sistema inmune el que evita la propagación del virus, generando una infección crónica subclínica que no constituye enfermedad. Debido a esto, la inmunosupresión es un factor de riesgo, en especial la inmunosupresión celular, propia de pacientes VIH (+) en etapa SIDA, trasplantados, usuarios de corticoides y/o inmunomoduladores.

La reactivación viral en contexto de inmunosupresión se caracteriza por replicación activa, compromiso de órganos y generación de síntomas secundarios. El tratamiento se recomienda cuando existe daño directo de un órgano específico, fenómeno conocido como enfermedad por CMV⁵.

En la actualidad el diagnóstico de CMV se realiza mediante la suma de elementos clínicos, de laboratorio e histología, ya que no existe un 'estándar de oro' bien definido. Los exámenes diagnósticos disponibles son la serología, la antigenemia, la reacción de polimerasa en cadena (*polymerase chain reaction - PCR*), el cultivo y la histología; sin embargo, la sensibilidad y especificidad de cada uno es variable, con puntos de corte no bien establecidos, por lo que no existe consenso de cuál herramienta es la adecuada.

En la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) el CMV tiene un papel cada vez más reconocido. Entre 20 a 60% de los pacientes requiere inmunosupresión a largo plazo⁷, convirtiéndolos en un blanco de reac-

tivación viral, especialmente en el tracto digestivo, lugar donde se centra el fenómeno inflamatorio, con activación de células inmunológicas que son reservorio de CMV⁵⁻⁸. En contexto de EII el CMV se puede manifestar como una primoinfección sin compromiso enteral (mononucleosis) o como una reactivación viral en la mucosa intestinal, la que se manifiesta como una crisis de EII con o sin síntomas sistémicos^{8,9}. Cuando existen síntomas sistémicos habitualmente las crisis son refractarias a tratamiento inmunosupresor y tienen peor pronóstico^{8,9}. A pesar que la observación clínica y la evidencia fisiopatológica avala el papel del virus en crisis de EII, los estudios de prevalencia de reactivación viral son confusos. Estudios retrospectivos basados en registros hospitalarios establecen prevalencias de 0,53 a 3,4%^{8,10}, sin embargo, estudios prospectivos informan prevalencias de hasta 36% en pacientes corticorretractarios¹¹⁻¹³. Las razones que explican estas diferencias son múltiples, siendo el diseño del estudio, las técnicas diagnósticas utilizadas y las poblaciones objetivo las principales razones. Estos datos no permiten establecer recomendaciones para la búsqueda de reactivación viral en contexto de crisis de EII, especialmente en nuestro medio, donde no se han estudiado estos puntos. El objetivo del presente estudio es estimar la prevalencia de la reactivación de CMV en pacientes hospitalizados por crisis de EII en un centro latinoamericano y determinar los grupos en que el estudio de CMV tiene mayor rendimiento.

Métodos

Diseño

Análisis retrospectivo de pacientes hospitalizados por crisis de EII en un centro universitario, entre junio del año 2007 y junio del año 2009. La información se obtuvo desde la base de datos del Departamento de Gastroenterología de un hospital universitario chileno. Se realizó revisión de ficha electrónica, laboratorio general, estudio de infección por CMV, colonoscopia, inmunosupresión y terapia específica para CMV (Ganciclovir o Foscarnet). En el análisis sólo se incluyeron aquellos pacientes en cuyas crisis se realizó estudio dirigido para detectar reactivación de CMV.

Los pacientes fueron clasificados de acuerdo a:

- Tipo de EII (Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, EII no clasificable).
- Gravedad de crisis (grave *versus* leve/moderada)
- Inmunosupresión (“sí” *versus* “no”).
- Día de la solicitud de estudio CMV (antes o después del tercer día de hospitalización).

Se comparó la prevalencia de reactivación de CMV en cada subgrupo.

El tipo de EII fue establecido como colitis ulcerosa (CU), Enfermedad de Crohn (EC) o EII no clasificable

(EIIINC) de acuerdo al antecedente o los datos obtenidos durante la hospitalización.

Las crisis fueron clasificadas como leve, moderada o grave según los criterios de Truelove-Witts para CU¹⁴ y Harvey-Bradshaw para EC¹⁵, estimados de acuerdo a datos clínicos y de laboratorio obtenidos de la ficha electrónica y de la apreciación clínica del tratante al momento del ingreso.

La inmunosupresión evaluada incluyó el uso de inmunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina o metotrexate por más de 4 semanas), terapia biológica (infiximab o adalimumab por más de 8 semanas) y/o corticoides intravenosos. Se definió como crisis corticorretractaria a aquella sin respuesta a 7 días de terapia intravenosa.

Como estudio compatible con reactivación de CMV se utilizaron los siguientes criterios: antigemia > 5 núcleos (en 200.000 células) y/o histología con alteraciones citopáticas típicas o inmunohistoquímica (+). Estos criterios son arbitrarios, ya que en la actualidad no existe un ‘estándar de oro’ para el diagnóstico de reactivación viral clínicamente relevante en EII.

Se estableció como “estudio temprano” al estudio de CMV solicitado durante las primeras 72 h de hospitalización y como “estudio tardío” al posterior a este plazo. Dado que no existen guías nacionales o internacionales que permitan dirigir el diagnóstico, se definió arbitrariamente este límite para estimar la utilidad de estudiar a los pacientes al momento del ingreso.

Para estimar la prevalencia de reactivación de CMV y realizar las comparaciones se utilizó como universo sólo a aquellos pacientes hospitalizados por crisis de EII y con estudio dirigido para CMV (antigenemia o histología).

El presente estudio fue aprobado por el comité de ética en investigación de la Pontificia Universidad Católica de Chile (número de proyecto: 13-299).

Análisis estadístico

Para cada estrato se comparó la prevalencia de reactivación de CMV utilizando tablas de contingencia y test exacto de Fisher para variables categóricas. Se comparó el grupo con reactivación de CMV *versus* el grupo sin reactivación mediante prueba de Mann Whitney para cada una de las variables. Se consideró como diferencia estadística significativa un valor $p \leq 0,05$.

Resultados

Características generales

Se identificaron 88 hospitalizaciones por crisis de EII (74 pacientes). El estudio para CMV fue realizado en 50 pacientes, correspondiente a 52 crisis. Las características generales de los pacientes están detalladas en la Tabla 1.

Artículo Original

Tabla 1. Características generales de los 50 pacientes hospitalizados por crisis de EII y estudiados para reactivación de CMV

Edad, promedio, años (\pm DE) ^a	38,5 (\pm 16,04)
Sexo femenino, n (%) ^a	27 (54%)
Colitis ulcerosa, n (%) ^b	35 (67,3%)
Colitis extensa o pancolitis	22
Colitis izquierda	8
Proctitis	2
Datos incompletos*	3
Enfermedad de Crohn, n (%) ^b	17 (32,7%)
Ubicación (Clasificación de Montreal):	
Ileitis (L1)	3
Colitis (L2)	6
Ileocolitis (L3)	7
Otros** (L4)	1
Comportamiento (Clasificación de Montreal):	
No perforante ni estenosante (B1)	16
Estenosante (B2)	0
Fistulizante o perforante (B3)	1
Compromiso perianal***:	2
Intensidad de crisis, n (%) ^b	
Leve	3 (5,8%)
Moderada	19 (36,5%)
Grave	30 (57,7%)
Hospitalización, promedio (\pm DE) (días) ^b	15,4 (\pm 26,7)
Reactivación CMV, n (%) ^b	5 (9,61%)
Hematocrito, promedio (\pm DE) ^b	35,2 (\pm 6,37)
VHS, promedio (\pm DE) (mm hora) ^b	38,9 (\pm 26,05)
PCR, promedio (\pm DE) (mg/dL) ^b	8,1 (\pm 8,61)
Albúmina, promedio (\pm DE) (mg/dL) ^b	3,38 (\pm 0,69)

DE: Desviación estándar. ^aRespecto al total de pacientes. ^bRespecto al total de crisis. *Los 3 pacientes con datos incompletos no fueron sometidos a estudio endoscópico ni imágenes. Dos de ellos ingresaron por crisis leve y fueron dados de alta tempranamente. El tercer paciente tuvo una crisis grave, pero los datos no están disponibles en la ficha electrónica. **Compromiso de yeyuno, con enteropatía perdedora de proteínas. ***Los 2 casos de enfermedad de Crohn con compromiso perianal se presentaron en colitis de Crohn no perforante ni fistulizante.

En 47 crisis (90,4%) el estudio fue antigenemia (37 histología más antigenemia), en 5 sólo histología. En 41 crisis (78,8%) el estudio de reactivación de CMV se realizó antes del tercer día de hospitalización. En las crisis estudiadas se pesquisó reactivación en 5 casos (5/52; 9,6%), 4 mediante antigenemia, 1 mediante antigenemia e histología.

Cuatro de los pacientes con evidencia de reactivación recibieron terapia antiviral (Ganciclovir) (Tabla 2). El único paciente no tratado tuvo negativización espontánea de antigenemia, sin embargo, requirió resección intestinal por evolución clínica desfavorable.

En 42 crisis se obtuvo muestra histológica (8 mediante pieza operatoria), en 4 se realizó inmunohistoquímica (todos con antigenemia (+)). En dos pacientes los estudios fueron realizados el mismo día. En sólo uno de los casos se detectaron hallazgos anatomopatológicos compatibles con reactivación viral (inclusiones e inmunohistoquímica positivas) (Tabla 2).

Siete pacientes de la serie requirieron resección quirúrgica: 4 en el grupo con evidencia de reactivación viral (4/5, 80%); 3 en el grupo sin evidencia de reactivación (3/47; 6,4%, $p = 0,0006$). Todos fueron dados de alta en buenas condiciones.

Sólo un paciente tuvo respuesta clínica favorable a terapia antiviral, el resto requirió resección quirúrgica (Tabla 2).

Enfermedad de Crohn versus colitis ulcerosa

En 17 crisis de EC se solicitó estudio de CMV (47,2%), la mayoría antigenemia (16/17 pacientes). Tres pacientes desarrollaron reactivación de CMV (3/17; 17,65%), 2 fueron tratados con ganciclovir. En 35 crisis de CU se solicitó estudio CMV (71,42%), antigenemia en 31 de ellos. Dos pacientes desarrollaron reactivación de CMV (2/35; 5,71%), ambos fueron tratados con ganciclovir. No se detectó diferencia estadística significativa en la prevalencia de reactivación de CMV entre EC y CU ($p = 0,19$).

Crisis grave versus leve a moderada

En 30 crisis graves de EII se solicitó estudio CMV (57,7%), en 28 el estudio fue antigenemia. Los 5 pacientes con reactivación de CMV tenían crisis grave (5/30; 16,67%).

En 3 crisis leves y 19 moderadas se solicitó estudio de CMV (22 crisis; 42,3%; antigenemia en 19 de ellos). Si bien no se detectó reactivación de CMV en ningún caso (0/22; 0%), la diferencia no alcanzó significancia estadística ($p = 0,055$) (Tabla 3).

Inmunosupresión

En 21 crisis, los pacientes se encontraban bajo inmunosupresión con inmunomoduladores, terapia biológica o corticoides intravenosos por más de 7 días. En 5 hubo reactivación viral (5/21; 23,8%). Ninguno de los 31 pacientes restantes presentó reactivación (0/31; 0%; $p = 0,0078$).

En 4 de los 6 pacientes con crisis corticorretractaria se observó reactivación de CMV (4/6; 66,6%), mientras que en un paciente considerado con respuesta a corticoides se pesquisó reactivación viral (1/46; 2,17%; $p = 0,0002$) (Tabla 3). Este paciente estaba libre de corticoides, sin embargo, cursaba con una CU refractaria a azatioprina e infliximab, por lo que requirió una colectomía total posterior a la terapia con ganciclovir.

Tabla 2. Características generales de los pacientes con evidencia de reactivación de CMV. Todos los pacientes tenían crisis grave, 4 de ellos fueron refractarios a corticoides, 4 requirieron finalmente resección quirúrgica. Todos tuvieron una evolución satisfactoria

Pcte	Sexo	Edad	Tipo EII	Gravedad crisis	Terapia previa a crisis EII	Inmunosupresión	Estudio CMV	Biopsia/inmunoquímica	Terapia antiviral
1	M	35	EC	Grave	Sin terapia	Corticoides ev > 7 días	Ag, 42 núcleos	Múltiples inclusiones/(+)	Sí
2	M	58	EC	Grave	Sin terapia	Corticoides ev > 7 días	Ag, 8 núcleos	Sin inclusiones/(-)	No [#]
3	M	51	EC	Grave	AZA, corticoides vo	Corticoides ev > 7 días Anti-TNF	Ag, 137 núcleos	Sin inclusiones/(-)*	Sí
4	M	28	CU	Grave	5 ASA	Corticoides ev > 7 días	Ag, 9 núcleos	No se realizó	Sí
5	F	36	CU	Grave	AZA, Anti-TNF α	AZA Anti-TNF α	Ag, 6 núcleos	Sin inclusiones/(-)*	Sí

AZA: Azatioprina; 5-ASA: 5 Aminosalicilatos; Anti-TNF α : Anticuerpos anti factor de necrosis tumoral α . [#]El paciente tuvo negativización espontánea de Antigenemia a las 48 h. *El estudio histológico se realizó al menos 7 días después de la terapia antiviral.

Estudio CMV temprano versus estudio tardío

En 11 crisis el estudio de CMV se solicitó posterior al tercer día de hospitalización. Cuatro de ellos presentaron reactivación de CMV (36,36%). Cuarenta y una crisis fueron estudiadas tempranamente, en 1 se pesquisó reactivación de CMV (2,44%, $p = 0,0054$) (Tabla 3).

Discusión

Existe evidencia de que la reactivación de CMV tiene un rol en la evolución de los pacientes con EII, sin embargo, en la actualidad no existen guías que orienten respecto del momento y examen más apropiados para la búsqueda de CMV. En nuestro centro la búsqueda se realizaba en forma no sistematizada mediante antigenemia o biopsias endoscópicas. Frente a esta disyuntiva nuestro estudio proporciona datos que permiten orientar la conducta: la reactivación viral se asocia en forma estadísticamente significativa a crisis corticorrefractarias y con una hospitalización mayor de 3 días. A pesar que la reactivación se detectó exclusivamente en crisis grave de EII, la gravedad de la crisis no alcanzó asociación estadística significativa, probablemente por un problema de tamaño muestral. Considerando lo anterior, nos parece que la búsqueda de CMV debiese ser focalizada en crisis grave, corticorrefractaria y con una hospitalización mayor a 3 días. El estudio al ingreso o en crisis leve/moderada parece tener menor rendimiento. Además, nuestros datos sugieren que la reactivación viral pudiese tener un rol pronóstico: 80% de los pacientes con evidencia de reactivación requirió resección quirúrgica.

Tabla 3. Comparación de la reactivación de CMV entre pacientes con crisis grave vs leve/moderada; entre cortico-refractarios vs sensibles a corticoides y entre pacientes con estudio temprano vs estudio posterior al tercer día de hospitalización

	Evidencia de reactivación de CMV % (n/n total subgrupo*)	p
Crisis grave	16,67% (5/30)	0,055 (NS)
Crisis leve/moderada	0% (0/22)	
Resistentes a corticoides	66,6% (4/6)	0,0002
Sensibles a corticoides	2,17% (1/46)	
Estudio > 3 días de hospitalización	36,36% (4/11)	0,0054
Estudio temprano	2,44% (1/41)	

Se detectó evidencia de reactivación viral principalmente en pacientes con crisis grave, cortico-refractarios y con hospitalización mayor a 3 días.

*n corresponde al número de crisis de crisis.

NS: diferencia estadística no significativa.

En nuestro estudio, 3 pacientes fueron hospitalizados a pesar de cursar con una crisis leve. En todos los casos el motivo fue de carácter social (un caso a solicitud de la paciente por embarazo y escaso apoyo familiar, en 2 casos por domicilio lejano y mejor cobertura previsional), ya que el manejo estándar de este tipo de crisis es ambulatorio.

La evidencia previa muestra que la terapia antiviral tiene buen rendimiento en términos de disminuir la necesidad de cirugía, sin embargo, está basada en estudios de baja calidad metodológica^{10,11,16-19}. En nuestra serie la respuesta a ganciclovir se observó en sólo uno de 4 casos, sin embargo, aun así nos parece

Artículo Original

razonable intentar terapia médica con el objetivo de evitar una cirugía con alto riesgo de morbilidad post quirúrgica, asociada a una terapia corticoidal prolongada y la desnutrición propia de estos pacientes.

En la actualidad existe evidencia fisiopatológica y estudios clínicos de tipo observacional que sugieren un mayor riesgo de reactivación de CMV en crisis de CU que en EC. Lo anterior se explicaría porque las respuestas tipo Th1 y Th17, propias de la EC, participarían activamente en el control inmunitario de CMV, en cambio la respuesta Th2, propia de la CU, favorece la reactivación de CMV a través de la proliferación de células reservorio^{9,20-23}. Los datos de nuestra serie no apoyan esta observación, ya que no pesquizamos diferencias entre los subtipos de EII. En este mismo sentido, existe evidencia que sugiere un rol de TNF-alfa en la reactivación viral, ya que esta citoquina estimula la proliferación y maduración del sistema monocito-macrófago, uno de los principales reservorios de CMV. Así, el uso de drogas anti-TNF alfa podría tener un efecto protector o al menos nulo sobre la reactivación de CMV^{9,20,24-26}. En nuestra serie solo uno de los pacientes con evidencia de reactivación de CMV recibió infliximab, tuvo mala respuesta a ganciclovir y finalmente requirió colectomía total (Tabla 2). Nuestros datos no permiten apoyar ni rebatir la tesis anteriormente expuesta.

El presente estudio tiene limitaciones derivadas del diseño retrospectivo, la falta de sistematización en el estudio de CMV y las relacionadas a las técnicas diagnósticas utilizadas. En las publicaciones que buscan la asociación de CMV con crisis de EII habitualmente se utiliza más de una técnica diagnóstica. El cultivo de CMV es una de ellas, tiene alta sensibilidad y especificidad (80 a 100%), pero su utilidad clínica está limitada por su lentitud (1-3 semanas). Técnicas aceleradas, como *Shell Vial*, no han sido estudiadas en este escenario. El estudio histológico de la mucosa (hematoxilina/eosina) permite evaluar la presencia de cuerpos de inclusión viral, sin embargo, su principal limitación es su sensibilidad, ya que hasta en 37,5% de los casos de reactivación viral no se visualizan cuerpos de inclusión. Al ser comparada con nuevas técnicas se estima una sensibilidad de 10 a 87%²⁷. La inmunohistoquímica puede mejorar la sensibilidad hasta en 93%^{27,28}. Las técnicas diagnósticas en muestras sanguíneas tienen utilidad variable. La serología para CMV se fundamenta en la detección de IgM o un aumento de cuatro veces en los títulos de IgG, sin embargo, en la actualidad se considera una técnica de escasa utilidad, ya que habitualmente no existen niveles basales para comparar los títulos de IgG y, en contexto de inmunosupresión, la respuesta humoral al virus no es interpretable^{27,29}. La antigenemia de CMV es otra alternativa: corresponde a la detección de una proteína viral estructural (antígeno pp65) mediante

inmunofluorescencia en los núcleos de leucocitos. Se estima una sensibilidad de 60 a 100%, una especificidad de 83 a 100% y es considerada superior al cultivo tradicional, dado que produce resultados con rapidez (< 24 h). Algunos autores consideran que la suma de antigenemia positiva más evidencia histológica de infección apoyan el rol patogénico de CMV en crisis de EII y es indicación de tratamiento antiviral²⁷⁻³¹. Otra técnica es la detección de CMV mediante PCR en sangre, muestras tisulares o heces. Si bien es una técnica prometedora y cada vez más disponible, el número de copias de ADN viral para el diagnóstico no está estandarizado: los datos procedentes de muestras plasmáticas establecen puntos de corte que varían entre 400 a 10.000 copias/ml; los datos procedentes de muestras tisulares varían entre 10 y 250 copias/mg de tejido. A pesar de lo anterior se considera una técnica con una sensibilidad superior a 90%^{11,30,31}.

En nuestro centro la técnica de mayor disponibilidad a la fecha de realización del estudio era antigenemia y utilizamos un punto de corte de 5 núcleos para definir enfermedad por CMV en crisis de EII. En nuestro estudio sólo uno de los pacientes con antigenemia (+) tuvo en forma concomitante alteraciones histológicas. Este hallazgo es difícil de interpretar, ya que ambas técnicas carecen de sensibilidad y especificidad suficientes, en sólo 2 pacientes el estudio fue simultáneo y no se utilizaron pruebas más precisas, como inmunohistoquímica o PCR. Dado el carácter retrospectivo del estudio este factor no es susceptible de corrección y es fuente de sesgo. Creemos que son necesarios más estudios para determinar la real prevalencia de la enfermedad.

Nuestro estudio tiene fortalezas. Si bien es de carácter retrospectivo, la información de la hospitalización es registrada prospectivamente en la base de datos de nuestro centro y de fácil acceso mediante ficha electrónica. Esta característica permite la reproducibilidad y disminuye el riesgo de sesgo. Nuestra investigación corrige un elemento criticado en la literatura: para la estimación de la prevalencia de la reactivación viral nuestro análisis utilizó sólo a la población estudiada dirigidamente para CMV, a diferencia de descripciones previas en donde la prevalencia fue estimada a partir en registros hospitalarios^{8,10}. Estos estudios describen prevalencias menores de 3%, pero en sólo la minoría de las crisis de EII se buscó CMV, lo que podría subestimar el riesgo. Nuestros datos son los primeros en estimar la prevalencia de reactivación viral en crisis de EII en nuestro medio.

En suma, nuestro estudio sugiere que en aproximadamente 10% de las crisis de EII que requieren hospitalización existe evidencia de reactivación de CMV. La reactivación se concentra en pacientes con crisis grave, corticorretractarios y hospitalización mayor de 3 días. De acuerdo con estos datos buscar la reactiva-

ción viral precozmente y en contexto de crisis leves a moderadas tiene un bajo rendimiento. El método diagnóstico seleccionado debe ser aquel que ofrezca una mayor sensibilidad y especificidad, considerando la situación clínica del paciente de modo de facilitar la toma de decisiones en el manejo de las crisis de EII.

Resumen

Introducción: El citomegalovirus (CMV) puede participar en la reactivación de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). En nuestro medio no se ha estudiado el rol de CMV en pacientes hospitalizados por crisis de EII. **Objetivo:** Estimar la prevalencia de la reactivación de CMV en crisis de EII que requirieron hospitalización. **Métodos:** Análisis retrospectivo de pacientes hospitalizados en un centro de salud universitario por EII entre junio de 2007 y junio de 2009. Se revisaron registros clínicos electrónicos, laboratorio y estudio endoscópico. La reactivación de CMV se diagnosticó mediante antigenemia y/o histología. **Resultados:** Se identificaron 88 crisis de

EII (74 pacientes), en 52 se solicitó estudio de CMV (47 con antigenemia). 67,3% fueron colitis ulcerosa; 32,7% enfermedad de Crohn. Edad promedio 38,5 años, 54% sexo femenino. La exacerbación fue catalogada como grave en 57,7% de los casos, moderada o leve en 42,3%. Se detectó reactivación de CMV en 5 pacientes (9,6%), los que se caracterizaron por presentar crisis grave (16,6% en crisis grave *versus* 0% en crisis leve/moderada, $p = 0,055$), refractariedad a corticoides (66,6% en corticorrefractarios *versus* 2,17% en sensibles a corticoides, $p = 0,0002$) y hospitalización mayor de 3 días (36,36% en hospitalización > 3 días *versus* 2,43% en estudio temprano, $p = 0,004$). **Conclusión:** En pacientes hospitalizados por crisis de EII es frecuente detectar evidencia de reactivación de CMV, la que se concentra en las crisis graves, corticorrefractarias y con hospitalización mayor de 3 días. Estos datos sugieren que la búsqueda de CMV debiera ser dirigida a este subgrupo de pacientes.

Palabras clave: Citomegalovirus, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, factores de riesgo, reactivación Citomegalovirus.

Referencias

- 1.- Ho M. Epidemiology of cytomegalovirus infections. *Rev Infect Dis* 1990; 12: S701-10.
- 2.- Contreras MC, Escaff V, Salinas P, Saavedra T, Suárez M. Detección de marcadores virales y parasitarios en adolescentes embarazadas y sus recién nacidos en riesgo. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1995; 60: 85-9.
- 3.- Abarca K, Vial P, Zamorano J, Paris C, Ferres M, Villarroel L, et al. Seroprevalencia de citomegalovirus y *Toxoplasma gondii* en menores de 30 años en Santiago, Chile. *Rev Med Chile* 1997; 125: 531-8.
- 4.- Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, Brooks JT, Pau A, Masur H, et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2009; 58: 1-207.
- 5.- Gandhi MK, Khanna R. Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 725-38.
- 6.- Soderberg-Naucler C, Fish KN, Nelson JA. Reactivation of latent human cytomegalovirus by allogeneic stimulation of blood cells from healthy donors. *Cell* 1997; 91: 119-26.
- 7.- Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007; 369: 1641-57.
- 8.- Papadakis KA, Tung JK, Binder SW, Kam LY, Abreu MT, Targan SR, et al. Outcome of cytomegalovirus infections in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2137-42.
- 9.- Pillet S, Pozzetto B, Jarlot C, Paul S, Roblin X. Management of cytomegalovirus infection in inflammatory bowel diseases. *Dig Liver Dis* 2012; 44: 541-8.
- 10.- Vega R, Bertrán X, Menacho M, Domènech E, Moreno de Vega V, Hombrados M, et al. Cytomegalovirus infection in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1053-6.
- 11.- Cottone M, Pietrosi G, Martorana G, Casà A, Pecoraro G, Oliva L, et al. Prevalence of cytomegalovirus infection in severe refractory ulcerative and Crohn's colitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 773-5.
- 12.- Criscuoli V, Casà A, Orlando A, Pecoraro G, Oliva L, Traina M, et al. Severe acute colitis associated with CMV: a prevalence study. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 818-20.
- 13.- Matsuoka K, Iwao Y, Mori T, Sakuraba A, Yajima T, Hisamatsu T, et al. Cytomegalovirus is frequently reactivated and disappears without antiviral agents in ulcerative colitis patients. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 331-7.
- 14.- Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *BMJ* 1955; 2: 1041-8.
- 15.- Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet* 1980; 1: 514.
- 16.- Minami M, Ohta M, Ohkura T, Ando T, Ohmiya N, Niwa Y, et al. Cytomegalovirus infection in severe ulcerative colitis patients undergoing continuous intravenous cyclosporine treatment in Japan. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 754-60.
- 17.- Domènech E, Vega R, Ojanguren I, Hernández A, García-Planella E,

Artículo Original

- Bernal I, et al. Cytomegalovirus infection in ulcerative colitis: a prospective, comparative study on prevalence and diagnostic strategy. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1373-9.
- 18.- Criscuoli V, Plano S, Aragona E, Cottone M. Oral valganciclovir for colonic dilatation in ulcerative colitis associated with human cytomegalovirus infection. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 727-8.
- 19.- Wada Y, Matsui T, Matake H, Sakurai T, Yamamoto J, Kikuchi Y, et al. Intractable ulcerative colitis caused by cytomegalovirus infection: a prospective study on prevalence, diagnosis, and treatment. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: S59-65.
- 20.- Lawlor G, Moss AC. Cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: pathogen or innocent bystander? *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 1620-7.
- 21.- Maher MM, Nassar MI. Acute cytomegalovirus infection is a risk factor in refractory and complicated inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 2456-62.
- 22.- Alain S, Ducancelle A, Le Pors MJ, Mazon MC, de Saussure P, Bouhnik Y, Lavergne A. Cytomegalovirus infection in patients with active inflammatory bowel disease. *J Clin Virol* 2005; 33: 180-2.
- 23.- Begos DG, Rappaport R, Jain D. Cytomegalovirus infection masquerading as an ulcerative colitis flare-up: case report and review of the literature. *Yale J Biol Med* 1996; 69: 323-8.
- 24.- D'Ovidio V, Vernia P, Gentile G, Capobianchi A, Marcheggiano A, Viscido A, Martino P, Caprilli R. Cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease patients undergoing anti-TNFalpha therapy. *J Clin Virol* 2008; 43: 180-3.
- 25.- Criscuoli V, Mocciaro F, Orlando A, Rizzuto MR, Renda MC, Cottone M. Cytomegalovirus disappearance after treatment for refractory ulcerative colitis in 2 patients treated with infliximab and 1 patient with leukapheresis. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 810-1.
- 26.- Nakase H, Chiba T. TNF-alpha is an important pathogenic factor contributing to reactivation of cytomegalovirus in inflamed mucosa of colon in patients with ulcerative colitis: lesson from clinical experience. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 550-1.
- 27.- Kandiel A, Lashner B. Cytomegalovirus colitis complicating inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2006 101: 2857-65.
- 28.- De la Hoz RE, Stephens G, Sherlock C. Diagnosis and treatment approaches of CMV infections in adult patients. *J Clin Virol* 2002; 25: S1-12.
- 29.- Boivin G, Handfield J, Toma E, Murray G, Lalonde R, Tevere VJ, et al. Evaluation of the AMPLICOR cytomegalovirus test with specimens from human immunodeficiency virus-infected subjects. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 2509-13.
- 30.- Yoshino T, Nakase H, Ueno S, Uza N, Inoue S, Mikami S, et al. Usefulness of quantitative real-time PCR assay for early detection of cytomegalovirus infection in patients with ulcerative colitis refractory to immunosuppressive therapies. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1516-21.
- 31.- Garrido E, Carrera E, Manzano R, López-Sanroman A. Clinical significance of cytomegalovirus infection in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 17-25.