

Estudio de la seroprevalencia de la infección por citomegalovirus

a través de la concentración sérica de IgG en un hospital de tercer nivel

Palabras clave: Citomegalovirus, inmunoglobulinas anti-CMV, IgG, infección viral, seroprevalencia.

Key words: Cytomegalovirus, immunoglobulins anti-CMV, IgG, seroprevalence, viral infection.

Recibido: 05/09/2008
Aceptado: 01/10/2008

José Gutiérrez-Salinas,* Leticia Cruz-Tovar*

* Laboratorio de Bioquímica y Medicina Experimental. División de Investigación Biomédica. Centro Médico Nacional «20 de Noviembre», ISSSTE.

Correspondencia:
Dr. José Gutiérrez Salinas
Laboratorio de Bioquímica y Medicina Experimental,
División de Investigación Biomédica,
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE,
San Lorenzo No. 502, 2º piso, Col. Del Valle,
C.P. 03100, México, D.F.
Tel: 5200-5003, ext. 14603 Fax: 5559-3256.
E-mail: quauhtlicutli@yahoo.com

175

Resumen

Objetivo: Determinar la seroprevalencia de la infección por citomegalovirus (CMV) en nuestra unidad hospitalaria, tomando en cuenta la concentración sérica de IgG anti-CMV. **Material y métodos:** La concentración de IgG anti-CMV fue determinada en todas las muestras de suero que fueron remitidas al Laboratorio de Virología de nuestro hospital. Las muestras con resultado positivo fueron agrupadas por rangos de concentración y divididas por género (femenino y masculino) y origen (interno y externo) del paciente. **Resultados:** Se analizaron 968 muestras de suero, de las cuales 825 (85.23%) presentaron resultado positivo para IgG anti-CMV. De ellas, 57.21% correspondieron a mujeres; 56% fueron pacientes externos. El análisis muestra que 76% de la población se encuentran dentro del rango de concentración de IgG anti-CMV $> 0.6-20$ UI/mL con promedio general de 6.48 ± 0.18 UI/mL; mientras que 24% de las muestras presentan concentración de IgG anti-CMV > 20 UI/mL. **Conclusiones:** La seroprevalencia de CMV en un hospital de tercer nivel es semejante a lo que existe en el resto de la población: predominio de mujeres y pacientes de origen externo. De acuerdo

Abstract

Objective: The purpose of the present work was to determine the seroprevalence of cytomegalovirus (CMV) infection in our hospital, taking into account the seric levels of IgG anti-CMV. **Material and methods:** The concentration of IgG anti-CMV was determined in all serum samples that were that were remitted to the Laboratory of Virology of our hospital. Samples with a positive result were grouping by concentration ranges and patients were divided by gender (female and male) and by origin (internal and external). **Results:** 968 serum samples were analyzed. From these, 825 (85.23%) had a positive result for IgG anti-CMV and from these, 57.21% were female and 56% were external. The analysis shows that the 76% of the population are found inside the rank of concentration of IgG anti-CMV $> 0.6-20$ UI/mL with a general average of 6.48 ± 0.18 UI/mL. While the 24% of the samples present a concentration of IgG anti-CMV > 20 UI/mL. **Conclusions:** The seroprevalence of CMV in a hospital of third level is similar to that exists in the remainder of the population. It is clear a dominate of both the female and the external patient. According to the analysis of the IgG anti-CMV con-

al análisis de las concentraciones de IgG anti-CMV, se sugiere que 24% de la población presenta infección aguda por CMV, mientras que 76% de la misma presenta una concentración de inmunoglobulina que sugiere es portador asintomático de CMV.

Introducción

Entre los tipos de virus que más frecuentemente infectan al ser humano se encuentran los que pertenecen a la familia *Herpesviridae* que está formada por diversos tipos de virus como son el herpes virus simplex 1 y 2; el virus Epstein-Barr; el virus de la varicela zoster; los herpes virus 6, 7 y 8; y el citomegalovirus (CMV).^{1,2} Este último es el más grande de la familia *Herpesviridae* y contiene un genoma de ADN rodeado por una cápside de glicoproteínas, siendo su forma de transmisión el contacto directo con secreciones contaminadas (por ejemplo, saliva, lágrimas, orina, sangre, secreciones vaginales, semen, etcétera).^{1,2}

Tal como sucede con otros miembros de esta familia de virus, una vez que el CMV ha infectado al ser humano, éste permanece en estado latente por toda la vida del sujeto, el cual puede presentar periodos intermitentes de reactivación de la infección. Estas reactivaciones se presentan generalmente en forma asintomática o con características clínicas inespecíficas que son pasajeras en sujetos inmunocompetentes; sin embargo, en individuos inmunocomprometidos, una infección primaria por CMV, o una reactivación de ella, puede dar lugar a complicaciones tales como encefalitis, miocarditis, hepatitis o neumonía fulminante.¹⁻⁵ Por otro lado, una infección latente por CMV puede reactivarse en sujetos que presentan una enfermedad sistémica que comprometa al sistema inmunológico, como sucede en el caso de infecciones agudas del tracto respiratorio, hepatitis, síndrome nefrótico, prematurez en recién nacidos y SIDA, entre otros. También se puede

reactivar cuando se administra terapia antineoplásica (que afecta directamente al sistema inmunológico) o se aplican medicamentos inmunosupresores (en el caso de que se ha recibido un trasplante de órgano o tejido).¹⁻⁵

Diversos estudios epidemiológicos realizados en población abierta han determinado la concentración sérica de inmunoglobulina tipo G (IgG) anti-CMV, la cual se considera como un marcador de contacto previo con el virus y, de acuerdo a su concentración en suero, como indicador de primoinfección o reactivación de la infección.^{3,5-7} Esos estudios reportan que existe 40-85% de seropositivos en países desarrollados, mientras que fluctúa entre 90 y 100% en países subdesarrollados como el nuestro. Esas cifras dan idea de la amplia prevalencia de esta infección.⁸⁻¹³

En la actualidad se reconoce que existe incremento importante en el número de personas afectadas por algún padecimiento que involucra el uso de medicamentos que tienen efecto inmunosupresor (pacientes que reciben quimioterapia anticancerígena) o que, derivados de su enfermedad, se encuentran inmunosuprimidos (como es el caso de los enfermos de SIDA o de los sujetos que recibieron un trasplante).¹⁻⁵

Los pacientes con las condiciones descritas anteriormente, por lo general son atendidos en hospitales de tercer nivel, ya que es en este tipo de instituciones en donde se concentran los recursos y procedimientos que les son necesarios para mantener su bienestar. De esta forma, los enfermos que así lo requieran son permanentemente vigilados mediante la toma de muestras de sangre para la búsqueda específica de anticuerpos anti-CMV que indiquen la presencia de pri-

mo infección o reactivación de la infección por este tipo de virus y, con base en ello, instalar una terapia preventiva pertinente.¹⁻³

Actualmente existen pocos reportes que analicen la seroprevalencia del CMV en instituciones hospitalarias en nuestro país, sobre todo los que pertenecen al tercer nivel de atención que son los encargados de llevar a cabo los procedimientos más especializados como el trasplante de órganos y/o tejidos, así como concentrar un número importante de pacientes con enfermedades que presentan, como consecuencia de su desarrollo fisiopatológico o por el tipo de terapia que se les instala, un compromiso inmunológico que puede dar lugar a una reactivación o primoinfección por CMV.

Por todo lo anteriormente mencionado, el objetivo del presente trabajo fue determinar la seroprevalencia de la infección por CMV, tomando en cuenta el resultado y los niveles séricos de IgG anti-CMV de las muestras de suero referidas por los diversos servicios hospitalarios de nuestra institución y que fueron analizadas durante el año 2007.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional y retrospectivo del periodo comprendido de enero a diciembre de 2007 y consistió en el análisis de todas las muestras de suero que fueron remitidas al Laboratorio de Virología de nuestra institución, las cuales provenían de los diversos servicios hospitalarios y a los que se les solicitó la búsqueda y cuantificación de anticuerpos tipo IgG específicos para CMV. Todos los procedimientos fueron hechos de acuerdo con las Normas y Procedimientos Generales de Laboratorio para el Análisis de Muestras Humanas avalado por nuestra institución.

Durante el periodo de observación, se llevaron a cabo 1,038 determinaciones séricas para detectar anticuerpos tipo IgG, de las cuales 968 (93.25%) fueron analizadas específicamente para

la cuantificación de IgG anti-CMV y que fueron las que se incluyeron en este estudio (*cuadro I*).

Determinación de IgG. La búsqueda y cuantificación de IgG específica para CMV fue realizada por medio de una técnica indirecta de quimiluminiscencia con micropartículas paramagnéticas unidas a antígeno específico y haciendo la detección y cuantificación en un aparato de análisis automático robotizado con detector de flash modelo Liaison (DiaSorin S.p.A., Vercelli, Italia), empleando el kit de reactivos correspondientes y siguiendo las instrucciones proporcionadas por el fabricante. La concentración de IgG fue reportada en UI/mL. Se consideró como resultado negativo un valor < 0.4 UI/mL; como valor límite una concentración de 0.4-0.6 UI/mL y como valor positivo cuando la concentración de IgG fue > 0.6 UI/mL; tal como ha sido descrito previamente.^{14,15}

Para fines de nuestro estudio, se anotó el Servicio del que fue remitida la muestra para su análisis y todos los resultados con IgG positivo fueron agrupados de acuerdo al género (femenino y masculino) y origen del paciente: externo (sujeto no hospitalizado) e interno (paciente hospitalizado); así como de acuerdo al resultado de la prueba para determinar IgG anti-CMV en negativo, positivo o valor límite (*cuadro I*). Por otro lado, la concentración de IgG obtenida en todas las muestras fue agrupada de acuerdo con los siguientes rangos de concentración: $> 0.6-20$; $> 20-40$; $> 40-80$ y > 80 UI/mL.

Análisis estadístico. Los resultados fueron analizados con el programa GraphPad Prism V-4 (GraphPad Software Inc., San Diego Cal. USA) tomando como base una hoja de cálculo de Excel (Microsoft Co. 2000). Las variables cualitativas fueron evaluadas por medio de la prueba de χ^2 , mientras que las diferencias entre grupos de las variables cuantitativas fueron evaluadas con la prueba U de Mann-Whitney. Se consideró para todos los casos un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

Resultados

Características generales de las muestras.

El *cuadro I* presenta las características generales del total de las muestras que fueron analizadas en el Laboratorio de Virología de enero a diciembre de 2007. Se analizaron un total de 1,038 muestras de suero que fueron enviadas por los diversos Servicios hospitalarios (*cuadro II*), de las cuales 93.25% (968) fueron analizadas específicamente para búsqueda y cuantificación de IgG anti-CMV. De estas muestras, 55.89% correspondieron a mujeres y 44.11% a hombres: relación femenino/masculino de 1.27 ($p < 0.05$). Por otro lado, las muestras de origen interno presentaron un porcentaje menor, estadísticamente significativo, en comparación con las muestras de origen externo: relación externo/

interno de 1.4 (58.26 vs 41.73%, respectivamente, $p < 0.05$) (*cuadro I*).

En el *cuadro II* se presenta la cantidad de muestras aportadas por cada Servicio hospitalario siendo los de Hematología (36.7%), Admisión Continua (19.52%), Nefrología (8.67%) e Inmunología (7.95%) los que mayor cantidad de muestras requirieron para su análisis. Por otro lado, el resto de los Servicios aportaron una cantidad que osciló desde aproximadamente 4% (unidad de trasplan-

Cuadro II. Distribución de las muestras de acuerdo al Servicio de procedencia.

Servicio	n	%
Cardiología	1	0.10
Hemodiálisis	1	0.10
Oncología	1	0.10
Genética	2	0.21
Otorrinolaringología	2	0.21
UCIN	2	0.21
UTI	2	0.21
Endocrinología	3	0.31
Medicina Interna	3	0.31
Oftalmología	3	0.31
Psiquiatría	3	0.31
Rehabilitación	3	0.31
Cirugía	5	0.51
Dermatología	5	0.51
Neonatología	6	0.62
BRU	8	0.83
Reumatología	10	1.03
UTIP	11	1.13
Medicina Interna	14	1.44
Neumología	18	1.85
Infectología	23	2.37
Ginecología	30	3.09
Perinatología	33	3.40
Gastroenterología	36	3.72
UTR	38	3.92
Inmunología	77	7.95
Nefrología	84	8.67
Admisión Continua	189	19.52
Hematología	355	36.70

Abreviaturas: UCIN = Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. UTI = Unidad de Terapia Intensiva. BRU = Biología de la Reproducción Humana. UTIP = Unidad de Terapia Intensiva de Pediatría. UTR = Unidad de Trasplantes.

Cuadro I. Características generales del total de las muestras remitidas para su análisis al Laboratorio de Virología. Las muestras están agrupadas de acuerdo al género, su origen o su resultado de la prueba para la detección de IgG específica para citomegalovirus (CMV).

Variable	n	%
Total	1,038	100.00
Analizadas para CMV	968	93.25
No analizada para CMV	70	6.75
Género		
Femenino	541	55.89*
Masculino	427	44.11
Total	968	100.00
Origen		
Externo	564	58.26*
Interno	404	41.73
Total	968	100.00
IgG		
Negativo	136	14.05
Positivo	825	85.23
Valor límite	7	0.72
Total	968	100.00

* $p < 0.05$, comparando femenino vs masculino, o externo vs interno, respectivamente.

tes) hasta 0.1% (cardiología, hemodiálisis y oncología).

Características generales de las muestras IgG positivas para CMV. Del total de muestras analizadas para la búsqueda de IgG anti-CMV ($n = 968$), 85.23% ($n = 825$) presentaron resultado positivo; 14.05% ($n = 136$) fueron negativos y sólo 0.72% ($n = 7$) presentó un valor límite (*cuadro I*).

En el *cuadro III* se presenta la distribución de acuerdo a sexo y origen de los pacientes con sueros que presentaron resultado positivo ($n = 825$ muestras). Tal como se puede observar, el género femenino predomina sobre el masculino (57.21 vs 42.79%; $p < 0.05$, respectivamente) y el ori-

gen externo de la muestra sobre el origen interno (56 vs 44%; $p < 0.05$, respectivamente).

Concentración de IgG obtenida en las muestras. La *figura 1* presenta la distribución de las 825 muestras de IgG positivas tomando en cuenta la concentración de esta inmunoglobulina obtenida en cada una de ellas. La *figura 1A* exhibe la distribución del total de las muestras; mientras que las *figuras 1B* y *1C* muestran dicha distribución cuando fueron agrupadas por género u origen, respectivamente. Como se puede observar, la distribución de los valores de concentración para la IgG, ya sea en el total de las muestras o agrupadas por género u origen, presentan una distribución muy heterogénea con fuerte tendencia a localizarse en un valor alrededor de 20 UI/mL con una concentración mínima de 0.61 o 0.66 UI/mL y valores máximos de 409, 459 o 473 UI/mL, ya fuera en el total de las muestras o agrupadas por género u origen (*cuadro IV*).

Esa tendencia de las muestras a localizarse en un valor alrededor de 20 UI/mL es corroborado por el análisis realizado, el cual demuestra que 75% (percentil 75%) del total de la población se encuentra dentro de una concentración de IgG con valor máximo de 19 UI/mL (*cuadro IV*). Además, al agrupar los valores por géneros, se observa que 75% de la población femenina presenta un

Cuadro III. Características de las muestras que resultaron exclusivamente IgG positivas agrupadas de acuerdo al género y al origen.

Variable	n	%	p
Total de muestras	825	100.00	—
Género			
Femenino	472	57.21	
Masculino	353	42.79	< 0.05
Origen			
Externo	462	56.00	
Interno	363	44.00	< 0.05

Cuadro IV. Concentración de IgG en las muestras positivas para citomegalovirus (CMV) agrupadas de acuerdo al género y su origen.

Variable	n	IgG UI/mL (promedio $\pm$ EE)	Mínimo-máximo	Percentil (25-75%)	P**
Total	825	19.59 $\pm$ 1.57	0.61 - 473	3.6 - 19.0	
Género					
Femenino	472	19.64 $\pm$ 2.01*	0.61 - 473	4.2 - 22.20	
Masculino	353	19.52 $\pm$ 2.50*	0.66 - 459	3.0 - 14.75	< 0.05
Origen					
Externo	462	25.23 $\pm$ 2.56*	0.66 - 473	4.2 - 22.50	
Interno	363	12.42 $\pm$ 1.38*	0.61 - 409	3.1 - 13.20	< 0.05

* $p < 0.05$ vs total. ** Comparando femenino vs masculino, o externo vs interno, respectivamente.

valor máximo de concentración de 22.2 UI/mL en contraste con el grupo masculino, cuya cifra máxima para este percentil fue de 1.5 veces menor (14.75 UI/mL); motivo por el cual existe diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) entre sus respectivos promedios de concentración de IgG (*cuadro IV*). Esta diferencia de promedios entre géneros también se presenta cuando se compara el promedio general de la población con el promedio obtenido para cada género (19.59 ± 1.57 para el total de la población vs 19.64 ± 2.01 para el grupo femenino y 19.52 ± 2.5 para el masculino, respectivamente) (*cuadro IV*).

Por otro lado, al comparar las muestras agrupadas de acuerdo con su origen, encontramos que 75% de las de origen externo tienen concentración máxima de IgG de 1.7 veces superior al valor máximo que presentan las muestras de origen interno para ese percentil (22.5 vs 13.2, respectivamente). Como consecuencia de lo anterior, el promedio general de IgG para el grupo de origen externo es mayor en dos veces al valor promedio que presentan las muestras de origen interno (25.23 ± 2.56 vs 12.42 ± 1.38 ; $p < 0.05$, respectivamente) (*cuadro IV*).

El promedio de la concentración de IgG que presenta el grupo de muestras de origen externo tiene el mayor valor, comparado con los obtenidos para los otros grupos. En contraste, el grupo de muestras de origen interno presentan el promedio más bajo comparado con los otros grupos (*cuadro IV*).

Tomando en cuenta la distribución de la concentración de IgG mostrada en la *figura 1* junto con los datos presentados en el *cuadro IV*, las muestras fueron agrupadas de acuerdo con los siguientes rangos de concentración: $> 0.6-20$; $> 20-40$; $> 40-80$ y > 80 UI/mL (*cuadro V*). Este análisis mostró que 76% ($n = 627$) del total de las muestras se encuentran dentro del rango de concentración $> 0.6-20$ UI/mL. A su vez, los rangos de concentración $> 20-40$, $> 40-80$ y > 80 contienen, respectivamente, 15.76, 4.00 y 4.24% de las muestras (*cuadro V*).

En el *cuadro V* se observa que el género femenino y el origen externo de las muestras fueron los que presentan los mayores porcentajes de la población en cada rango de concentración en comparación al género masculino y el origen interno de las muestras. La única excepción a esto co-

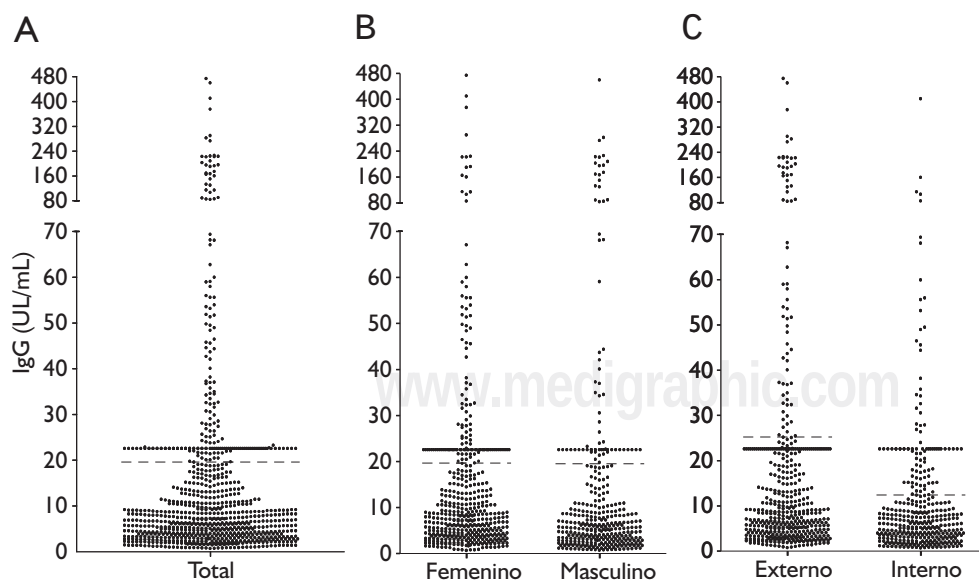


Figura 1. Distribución de las 825 muestras de suero positivas de acuerdo a la concentración de IgG anti-CMV en el total de la población (A), o agrupada de acuerdo al género (B) o por el origen de la muestra (C). La línea horizontal en cada gráfica representa el valor promedio del grupo correspondiente.

rrespondió al rango > 80 UI/mL, ya que el rango de concentración en el género femenino presentó menor porcentaje (42.86%) en comparación con el masculino (57.14%); pero permanece el predominio de las muestras de origen externo (85.71%) sobre las de origen interno (14.29%). De hecho, este rango es el que contiene al mayor porcentaje de muestras de origen externo y lo correspondiente al grupo masculino, en comparación a los demás rangos. Además, el rango $> 0.6-20$ es el que presenta el mayor porcentaje de muestras de origen interno (47.69%); mientras que en el rango $> 40-80$ se presentó el mayor porcentaje para el grupo femenino (75.75%) (cuadro V).

Por otro lado, 41.82% del total de las muestras positivas pertenecen al grupo femenino ubicado en el rango de concentración de IgG $> 0.6-$

20 (cuadro V), lo que es 1.22 veces superior ($p < 0.05$) al porcentaje ocupado por el grupo masculino (34.18%) en ese rango. Del mismo modo, en ese rango de concentración se presenta el grupo de muestras de origen externo e interno con mayor porcentaje general (39.36 y 36.24%, respectivamente) sin que entre ellos exista diferencia estadísticamente significativa.

En el caso del rango de IgG que va de > 0.6 a 20 UI/mL, el promedio general de concentración de esta inmunoglobulina fue de 6.48 ± 0.18 UI/mL. Al agrupar las muestras por género dentro de este rango, se observa que el grupo femenino presenta un promedio de concentración 1.23 veces superior al del grupo masculino (7.08 ± 0.26 vs 5.75 ± 0.26 , respectivamente; $p < 0.05$) y 1.09 veces mayor al del total de su grupo (7.08

Cuadro V. Distribución de las muestras ($n = 825$) por rangos de concentración de IgG. Para cada rango se presenta el total de muestras que contiene, así como los promedios de concentración de IgG agrupadas por género o su origen.

Rango IgG(UI/mL)	Variable	n (%)*	%**	IgG UI/mL(Promedio $\pm$ E.E.)	P***
>0.6 - 20	Total	627 (76)	100	6.48 ± 0.18	
	Género Femenino	345 (41.82)	55.02	7.08 ± 0.26	
	Masculino	282 (34.18)	44.98	5.75 ± 0.26	< 0.05
	Origen Externo	328 (39.76)	52.31	6.86 ± 0.25	
	Interno	299 (36.24)	47.69	6.06 ± 0.26	< 0.05
>20 - 40	Total	130 (15.76)	100	24.73 ± 0.39	
	Género Femenino	87 (10.55)	66.92	24.70 ± 0.45	
	Masculino	43 (5.21)	33.08	24.79 ± 0.76	NS
	Origen Externo	83 (10.06)	63.85	24.82 ± 0.50	
	Interno	47 (5.70)	36.15	24.58 ± 0.63	NS
>40 - 80	Total	33 (4)	100	55.04 ± 1.59	
	Género Femenino	25 (3.03)	75.75	54.04 ± 1.54	
	Masculino	8 (0.97)	24.25	58.16 ± 4.53	NS
	Origen Externo	21 (2.55)	63.63	54.75 ± 2.00	
	Interno	12 (1.45)	36.37	55.54 ± 2.72	NS
> 80	Total	35 (4.24)	100	202 ± 17.50	
	Género Femenino	15	(1.82)	42.86 ± 2.22	30.16
	Masculino	20 (2.42)	57.14	186.9 ± 19.49	NS
	Origen Externo	30 (2.42)	85.71	206.5 ± 17.61	
	Interno	5 (0.61)	14.29	174.4 ± 59.91	NS

* n = Total de muestras en el rango y (%) = Porcentaje con respecto a $n = 825$.

** Porcentaje de acuerdo al total de muestras (n) para cada rango de concentración.

*** Valor de p, comparando el promedio de concentración de IgG del grupo femenino vs masculino, o externo vs interno, respectivamente, para cada rango de concentración. NS = no significativo.

± 0.26 vs 6.48 ± 0.18 , respectivamente; $p < 0.05$). Por su parte, al agrupar las muestras de acuerdo con su origen se observa que el grupo de origen externo presenta un promedio de concentración de IgG 1.13 veces superior al que presenta el grupo de origen interno (6.86 ± 0.25 vs 6.06 ± 0.26 , respectivamente; $p < 0.05$); sin embargo, ninguno de los dos grupos anteriores mostraron diferencia estadísticamente significativa con el promedio obtenido para el total del grupo (*cuadro V*).

En el caso de los tres restantes rangos de concentración en que se dividieron los valores de IgG, no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa, entre los promedios que presentan las muestras agrupadas por su género o por su origen (*cuadro V*).

Discusión

Nuestros resultados muestran que la prueba para detectar en suero IgG anti-CMV tiene alta demanda en nuestra institución hospitalaria, representó 93.25% de todos los análisis de las muestras que fueron remitidas al Laboratorio de Virología por los diversos Servicios hospitalarios, entre los cuales el de Hematología fue el que más los solicitó (36.7%). Lo anterior probablemente se debe a que es en este Servicio en donde se llevan a cabo los trasplantes de médula, por lo que la vigilancia del paciente que puede desarrollar una primoinfección o reactivación de la infección por CMV es prioritaria para instalar una terapia oportuna y evitar posibles complicaciones fatales.¹⁻⁴ Sorprende el hecho de que varios de los Servicios de nuestra institución, en los que por la naturaleza de las enfermedades que pueden presentar sus pacientes, ocupen un porcentaje menor a 4% en cuanto a solicitudes para búsqueda de IgG anti-CMV; tal es el caso de los Servicios de Ginecología, Pediatría, Neonatología, Medicina Interna, Cirugía y Oncología (*cuadro II*). Es en dichos Servicios en donde puede existir un importante número de

pacientes que presenten inmunodeficiencia y tengan posibilidad de padecer una primoinfección o reactivación de la infección por CMV como es el caso de los neonatos, los pacientes con SIDA o aquellos que son tratados con terapia anticancerosa.¹⁻⁵ Del total de muestras que fueron analizadas (968), 85.23% de ellas fueron positivas para CMV; predominó el género femenino sobre el masculino y el origen externo de la muestra sobre el origen interno (*cuadro I*). Por otro lado, se detectó que 14.05% de las muestras analizadas fueron negativas a la presencia de IgG anti-CMV. Esto representa una cantidad de personas que no han tenido contacto previo con el virus, lo que las hace susceptibles a una primoinfección que puede ser fatal si además se encuentran inmunocomprometidas por una enfermedad sistémica.^{5,18}

Estudios realizados previamente en sujetos que acuden a un hospital, ya sea como donantes de sangre o como parte de su control prenatal o pediátrico, han sido usados como indicadores de la seroprevalencia de la infección por CMV en la población general usando comúnmente como indicador de contacto, la determinación sérica de IgG anti-CMV.^{8-10,12-19} En dichos estudios se ha encontrado una seroprevalencia que va de 70 a 95%, siendo el género femenino predominante sobre el masculino, lo cual coincide con nuestros resultados (*cuadro III*). Las razones exactas del por qué de este predominio del género femenino sobre el masculino no se conocen del todo; sin embargo, se ha propuesto que las mujeres presentan mayores riesgos de contagio y/o reactivación de la infección por iniciar sus relaciones sexuales a menor edad aunado a una elevada promiscuidad; aunque otros señalan que las variaciones en los niveles de estrógenos pueden contribuir a un mayor riesgo al tener efecto sobre el sistema inmune.^{12,20-23}

Tomando en cuenta que en nuestra institución hospitalaria el origen de un paciente puede ser interno (hospitalizado) o externo (atendido en la consulta externa del Servicio respectivo), de

igual forma fueron agrupadas las muestras en nuestro estudio. Así, 58.26% del total de los análisis corresponde a pacientes externos y representa 56% de la población positiva para IgG anti-CMV (*cuadros I y III*). Estos resultados indican que un alto porcentaje de los sujetos atendidos en nuestro hospital son ambulatorios, en contraste con los pacientes que, por la naturaleza de su enfermedad, se encuentran hospitalizados (pacientes internos), los cuales ocuparon un menor porcentaje tanto de solicitudes como de positividad. De esta forma, se establecen dos tipos de poblaciones: a) sujetos ambulatorios que no requieren hospitalización y que por alguna razón se les realiza un análisis serológico de rutina (control) o de primera vez; y b) sujetos hospitalizados que probablemente pueden presentar sintomatología de una infección viral que amerita un análisis serológico. En este último caso, un paciente hospitalizado con una enfermedad de base o un tratamiento específico puede presentar un estado de inmunodeficiencia que origine primoinfección o reactivación de la infección por CMV. Por el contrario, los pacientes externos (ambulatorios) probablemente son sujetos inmunocompetentes que pueden estar presentando primoinfección o reactivación de infección por CMV y que no presentan sintomatología específica, tal como ha sido reportado previamente en otros estudios.^{5,17,21-26} Es conocido el hecho de que la infección por CMV es latente durante toda la vida del sujeto, lo que significa que, una vez pasada la primoinfección, el virus se encuentra distribuido en diversos tejidos y en algún momento puede reactivarse con o sin la aparición de sintomatología. Esta reactivación puede presentarse en sujetos inmunocomprometidos o en sujetos inmunocompetentes.^{1-3,23-27} Así, un análisis serológico que determine específicamente los niveles de IgG anti-CMV es un auxiliar muy importante de diagnóstico, ya que indica el inicio de primoinfección (en el caso de que el sujeto presente seroconversión); o que el sujeto ha

padecido infección por dicho virus (mostrando niveles de IgG anti-CMV durante toda la vida), o presenta infección aguda «en curso» (cuando los niveles basales de IgG anti-CMV se aumentan en cuatro veces su concentración).^{3,5-7,17,24-31} La latencia de la infección por CMV hace que el sujeto presente durante toda su vida anticuerpos tipo IgG anti-CMV, por lo que encontrar positividad para esta inmunoglobulina no es sorprendente y se interpreta como contacto previo con el virus.^{1-3,6-13,21-25}

Tal como se mencionó previamente, en el medio hospitalario un paciente internado puede presentar una condición de inmunodeficiencia y sufrir primoinfección o reactivación de la infección por CMV. En tal caso, la vigilancia serológica es importante para detectar la aparición de IgG anti-CMV o incremento en la concentración de dicha inmunoglobulina.^{3,6,7,21,25-31} Sin embargo, cuando el paciente, previo a su internamiento en el hospital, ya ha tenido contacto con el virus y presenta niveles detectables de IgG anti-CMV, el significado de tal resultado puede ser difícil de interpretar.^{1-3,8-13} Nuestros resultados muestran que las concentraciones de IgG anti-CMV presentan una distribución muy heterogénea en donde 75% de las muestras se encuentran con tendencia a estar dentro de un nivel de concentración alrededor de 20 UI/mL, ya sea que los resultados se agrupen por género o por el origen de la muestra (*figura I, cuadro III*). Al respecto, observamos que 75% de la población femenina y la de origen externo se presentan con un valor de percentil mayor al de los grupos masculino e interno, respectivamente (*cuadro III*); lo que indica que los valores individuales de concentración encontrados en estos grupos son más elevados que los que presentan los pacientes masculinos e internos, respectivamente. Lo anterior se observa principalmente para el grupo de pacientes externos, quienes presentaron el promedio general de concentración de IgG anti-CMV dos veces por arriba del promedio que tuvieron los pacien-

tes internos (*cuadro IV*). Por otro lado, aunque el promedio de concentración para esta inmunoglobulina entre géneros fue muy similar, el grupo masculino presenta un valor límite máximo para el tercer cuartil (75%) de su población, 1.5 veces por debajo del grupo femenino (*cuadro IV*), confirmando con ello que las mujeres presentan una distribución de valores en su concentración de IgG anti-CMV superior al de los hombres, lo cual coincide con lo reportado previamente.²³ Estudios realizados con grandes poblaciones muestran que la concentración de IgG anti-CMV puede ser dividida en cuartiles o en rangos de concentración, ya que de esta forma se facilita su análisis al obtener subgrupos de población más homogéneos, haciendo que la concentración de IgG anti-CMV sea una variable continua y con gran poder de asociación (en contraste con un análisis que reporta solamente positivo o negativo); lo que permite estudiar una variable tan prevalente dentro de la población general como lo es la presencia de IgG anti-CMV debido a una infección por CMV.^{23,30-35}

Estudios publicados previamente, en los que se dividen los niveles de IgG anti-CMV en rangos de concentración o en cuartiles, han detectado que 16 a 26% de la población presenta una concentración de anticuerpos anti-CMV que se encuentra dentro del rango o cuartil más alto, lo cual se asocia con presencia de sintomatología que indica infección aguda por CMV. Además, los pacientes que presentaban una cifra de IgG anti-CMV dentro de los dos primeros rangos o cuartiles corresponden a 65-70% del total de la población que no presenta sintomatología que indicase una infección aguda por CMV.^{23,30-35} Al dividir nuestros resultados en cuatro grupos de concentración, encontramos que 76% del total de los resultados se encuentran dentro del primer rango que va de > 0.6 a 20 UI/mL; mientras que el restante 24% de la población se distribuye en los siguientes tres rangos de concentración (*cuadro V*). Tomando en cuenta lo reportado previamen-

te,^{23,30-35} podemos afirmar que 76% de nuestras muestras provienen de sujetos que presentan niveles de IgG anti-CMV indicativos de contacto previo con el virus, pero que en ese momento no presentan infección aguda por CMV. Por el contrario, el restante 24% de nuestra población probablemente esté cursando con infección aguda por CMV, ya que presentan los niveles más altos de concentración para esta inmunoglobulina, tal como ha sido sugerido previamente.^{23,30-35}

Un problema diagnóstico que se presenta cuando se utiliza la determinación sérica de IgG anti-CMV es que un reporte de positividad no distingue si el sujeto en cuestión se encuentra al inicio de una primoinfección o de una reactivación o es un sujeto inmunocompetente portador del virus en estado latente.^{1-3,17-23} El estado de latencia que presenta la infección por CMV es responsable de la presencia de niveles detectables de IgG anti-CMV durante toda la vida del sujeto, por lo que un reporte de positividad puede no ser indicativo de enfermedad.^{1-5,23,30-38} Al respecto, se ha señalado que se puede utilizar la prueba de avidez de la IgG anti-CMV, la cual se utiliza para distinguir si un sujeto presenta primoinfección o reactivación de la infección o es únicamente portador inmunocompetente con IgG anti-CMV debido al contacto previo con el virus que se encuentra en estado de latencia.^{1-5,23,30-38} Sin embargo, esta prueba no siempre está disponible y es muy costosa, por lo que se ha utilizado la determinación sérica de IgM anti-CMV como auxiliar para la detección de infección aguda por CMV.^{1-3,38} Sin embargo, dicha prueba debe hacerse junto con la que detecta al factor reumatoide y no distingue el desarrollo de primoinfección o la reactivación de la infección, lo cual es muy importante en sujetos inmunocomprometidos, lo mismo que en mujeres embarazadas.^{6,18,21,22,38}

Puesto que una gran mayoría de sujetos presentan niveles detectables de IgG anti-CMV sin tener sintomatología patognomónica, se ha propuesto que un incremento de cuatro veces el va-

lor de los niveles basales de esta inmunoglobulina es indicativo de infección aguda por CMV, la cual se presenta en 20-30% de los sujetos con primoinfección o reactivación de la infección.^{3,18,21,23-27,30-33} Así, al analizar a la población de nuestro estudio que se encuentran dentro del rango más bajo de concentración (> 0.6 a 20 UI/mL), observamos que el promedio general fue de 6.48 UI/mL (*cuadro V*). Si tomamos esa cifra como la concentración basal y la cuadruplicamos, obtenemos una concentración de IgG anti-CMV de 25.92 UI/mL, la cual cae dentro del siguiente rango superior de concentración que corresponde a $> 20-40$ UI/mL (*cuadro V*). Si, tal como se ha propuesto, un incremento de cuatro veces en el nivel basal de la concentración de IgG anti-CMV es indicativo de infección aguda por CMV, podemos asegurar, en términos generales y con las reservas del caso, que si una muestra de suero presenta un valor superior a 20 UI/mL de IgG anti-CMV es indicativo de que el paciente tiene infección aguda por CMV. Lo anterior es válido tomando en cuenta al género y el origen del sujeto, ya que al cuadruplicar sus respectivos valores de concentración promedio obtenemos concentraciones de IgG anti-CMV superiores a 20 UI/mL.

La diferencia estadísticamente significativa encontrada entre géneros, así como entre los dos tipos de origen de las muestras localizadas en el primer rango de concentración ($> 0.6-20$ UI/mL) probablemente se deba a que la respuesta inmune ante CMV se ve influenciada por el género o si el paciente es ambulatorio (externo) o no (interno). Tal como se mencionó en párrafos anteriores, se sabe que las mujeres son más susceptibles a la infección por CMV y presentan en suero mayores concentraciones de IgG anti-CMV que los hombres; sobre todo, mujeres que presentan la forma latente de la infección y son inmunocompetentes.^{11,17,18,30,37} Por otro lado, un paciente externo (ambulatorio) que es inmunocompetente está expuesto constantemente a situaciones que pueden reactivar la infección por CMV o adquirirla.^{3,5,21,24} Al iniciar la

primoinfección o la reactivación de la infección, la sintomatología que desarrolla no es patognomónica, por lo que no se establece un tratamiento adecuado y la infección puede evolucionar de manera natural y, una vez que desaparece la sintomatología, presentar en su suero niveles de IgG anti-CMV propios de un proceso que caracteriza a la latencia de la infección.^{3,5,17,21,23-25} Por su parte, un paciente hospitalizado (interno) puede recibir terapia antiviral que modifica el desarrollo de la infección y por ello disminuir la concentración sérica de IgG anti-CMV, tal como ha sido reportado previamente.^{2,21,28,29,31,32} Por otro lado, una vez establecida la infección por CMV, ya no importa el género ni el origen del paciente, tal como lo demuestra el hecho de que los promedios generales que presentan estos grupos en los rangos de concentración superiores a 20 UI/mL no mostraron diferencia estadísticamente significativa entre sí (*cuadro V*).

Agradecimientos

Los autores agradecen a la QFB Ana María González Cardel (Laboratorio de Virología) y a la QFB Sara R. Juárez Enriquez (Jefa del Laboratorio de Pruebas Especiales del CMN «20 de Noviembre»), por su ayuda en la recolección y análisis inmunológico de las muestras de suero.

Referencias

1. Timbury MC, Edmond E. Herpesvirus. J Clin Pathol 1979; 32: 859-881.
2. Taylor GH. Cytomegalovirus. Am Family Physicians 2003; 67: 519-524.
3. Sinclair J, Sissons P. Latency and reactivation of human cytomegalovirus. J Gen Vir 2006; 87: 1763-1779.
4. Villasis-Keever A, Mosqueta JL. Infecciones en trasplante de médula ósea. Rev Invest Clin 2005; 57: 381-386.
5. Rafailidis PI, Mourtoukou EG, Varbobitis IC, Falagas ME. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: A systemic review. Vir J 2008; 5: 47-53.
6. Marin J, Kese D, Potocnik M, Butina R. Laboratory diagnosis of herpesviruses. Acta Dermatovenerol APA 2000; 9: 1-7.
7. Karden J, Preyer UR. Serum IgG, IgM and IgA antibody response against cytomegalovirus-specific proteins in renal transplant recipients during primary and secondary/recurrent infection as determined by immunoblotting technique. Tx Med 2005; 17: 61-74.

8. Staras SAS, Dollard SC, Radford KW, Flanders WD, Pass RF et al. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988-1994. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 1143-1151.
9. Colugnati FAB, Staras SAS, Dollard SC, Cannon MJ. Incidence of cytomegalovirus infection among the general population and pregnant women in the United States. *BMC Inf Dis* 2007; 7: 71-80.
10. Almeida LNB, Azevedo RS, Amaku M, Massad E. Cytomegalovirus seroepidemiology in an urban community of São Paulo, Brasil. *Rev Saude Pub* 2001; 35: 124-129.
11. Echaniz-Avilés G, Tamayo-Legorreta E, Cruz-Valdez A, Rangel-Flores H, Hernández-Nevárez P et al. Prevalencia de anticuerpos contra citomegalovirus en mujeres en edad reproductiva. *Sal Pub Mex* 1993; 35: 20-26.
12. De-Ory FM, Sanz MJC, Castañeda RL, Ramírez FR, León PR et al. Seroepidemiología frente a citomegalovirus en una comunidad de Madrid. *Rev Esp Sal Pub* 2001; 75: 55-62.
13. Polanco-Marín G, Puerto FI, Puerto-Solís M, González-Losa MR, Albertos-Alpuche NE et al. Prevalencia e incidencia de infección por citomegalovirus en mujeres embarazadas del estado de Yucatán, México. *Rev Biomed* 1996; 7: 127-131.
14. González-Cardel AM, Juárez-Enriquez S, Gutiérrez-Salinas J. Prevalencia de anticuerpos IgG e IgM contra citomegalovirus en el Centro Médico Nacional «20 de Noviembre» del ISSSTE. *Bioquímica* 2008; 33 (supl 1): 81.
15. Gutiérrez-Salinas J, González-Cardel AM, Juárez-Enriquez S. Seroepidemiología del perfil TORCH en el CMN «20 de Noviembre» del ISSSTE. *Enf Infect Microbiol* 2008; 28 (supl 1): S77.
16. Adjei AA, Armah HB, Narter-Olaga EG. Seroprevalence of cytomegalovirus among some voluntary blood donors at the 37 military hospital, Accra, Ghana. *Ghana Med J* 2006; 40: 99-104.
17. Hecker M, Qiu D, Marquardt K, Bein G, Hackstein H. Continuous cytomegalovirus seroconversion in a large group of healthy blood donors. *Vox Sanguinis* 2004; 86: 41-44.
18. Zurita C, Calza ME, Villacís P, Ramos M, Pizarro J et al. Prevalencia de IgG e IgM para citomegalovirus en las madres y recién nacidos del hospital gineco-obstétrico Isidro Ayora. *Rev Ecuatoriana Ped* 2006; 12: 5-7.
19. Kotari A, Ramachandran VG, Gupta P, Singh B, Talwar V. Seroprevalence of cytomegalovirus among voluntary blood donors in Delhi, India. *J Health Popul Nutr* 2002; 20: 348-351.
20. De-Ory F, Castañeda R, Ramírez R, Pachón I. Estudio seroepidemiológico frente a citomegalovirus en mujeres en edad fértil en la comunidad de Madrid. *Med Clin (Barc)* 1998; 111: 286-287.
21. Wreghitt TG, Teare EL, Sule O, Revi R, Rice P. Cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1603-1606.
22. Murphi JR, Souza IE, Dawson JD, Benson P, Petheram SJ et al. Epidemiology of congenital cytomegalovirus infection: maternal risk factors and molecular analysis of cytomegalovirus strains. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 940-947.
23. Aiello AE, Haan MN, Blythe L, Moore K, González JM et al. The influence of latent viral infection on rate of cognitive decline over 4 years. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 1046-1054.
24. Eddleston M, Peacock S, Juniper M, Warrell DA. Severe cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 52-56.
25. Revello MG, Zavattoni M. Human cytomegalovirus in blood of immunocompetent persons during primary infection: Prognostic implications for pregnancy. *J Inf Dis* 1998; 177: 1170-1175.
26. Boeckh M, Biovin G. Quantification of cytomegalovirus methodologic aspects and clinical application. *Clin Microbiol Rev* 1994; 11: 533-554.
27. Razonable RR, Paya CV, Smith TF. Role of the laboratory in diagnosis and management of cytomegalovirus infection in hematopoietic stem cell and solid-organ transplant recipients. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 746-752.
28. Vujacich C, Vidiella G, Barcelona L, Sturba E, Stamboulia D. Infección por citomegalovirus con compromiso hepático en adultos inmunocompetentes. *Medicina (Buenos Aires)* 2006; 66: 206-210.
29. Yonemaru M, Kasuga I, Kusumoto H, Kunisawa A, Kiyokawa H et al. Elevation of antibodies to cytomegalovirus and other herpes viruses in pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 1997; 10: 2040-2045.
30. Godoy G, Espinoza J, Hernández IC, Devera R. Anticuerpos anti-citomegalovirus en sangre de cordón umbilical de recién nacidos. *Rev Soc Ven Microbiol* 2007; 27(2): 1-7.
31. Halbert SP, Kiefer DJ, Friedman-Kien AE, Poesz B. Antibody levels for cytomegalovirus, herpes simplex virus and rubella in patients with acquired immune deficiency syndrome. *J Clin Microbiol* 1986; 23: 318-321.
32. Tiran A, Tio RA, Oostenveld E, Harmsen MC, Tiran B, Heijer PD. Humoral immune response to human cytomegalovirus in patients undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin Diag Lab Immunol* 1999; 6: 45-49.
33. Mace M, Sissoeff L, Rudent A, Grangeot-Keros L. A serological testing algorithm for the diagnosis of primary CMV infection in pregnant women. *Prenat Diagn* 2004; 24: 861-863.
34. Vilibie TC, Ljubin SS, Mlinaric GG. Value of IgG avidity in cytomegalovirus infection diagnosis in pregnant women and newborn infants. *Med Jad* 2008; 38: 23-28.
35. Rothenbacher D, Brenner H, Hoffmeister A. Relationship between infections burden, systemic inflammatory response and risk of stable coronary artery disease: Role of confounding and reference group. *Atherosclerosis* 2003; 170: 339-345.
36. Lazzarotto T, Spezzacatena P, Varani S, Gabrielli L, Pradelli P et al. Anticytomegalovirus (Anti-CMV) immunoglobulin G avidity in identification of pregnant women at risk of transmitting congenital CMV infection. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999; 6: 127-129.
37. Bhatia J, Shah BV, Mehta AP, Deshmukh M, Sirsat RA et al. Comparing serology, antigenemia assay and polymerase chain reaction for the diagnosis of cytomegalovirus infection in renal transplant patients. *JAPI* 2004; 52: 297-300.
38. Revello MG, Zavattoni M, Baldanti M, Sarasini A, Paolucci S et al. Diagnostic and prognostic value of human cytomegalovirus load and IgM antibody in blood of congenitally infected newborns. *J Clin Virol* 1999; 14: 57-66.