
Prevalencia de infección por citomegalovirus en pacientes pediátricos con afecciones neurológicas en el estado Zulia, Venezuela (2007-2008).

María Vívolo¹, Anyelo Durán^{1,2}, Luisaima Atacho¹, Leticia Porto³, John Bermúdez¹ y Nereida Valero¹.

¹Sección de Virología, Instituto de Investigaciones Clínicas “Dr. Américo Negrette”,
²Cátedra de Bioquímica, ³Laboratorio Regional de Referencia Viroológica,
Escuela de Bioanálisis, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia.
Maracaibo, Venezuela.

Palabras clave: citomegalovirus, meningitis, encefalitis, meningoencefalitis, LCR, anticuerpos.

Resumen. El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de citomegalovirus en pacientes pediátricos con afecciones neurológicas, provenientes del Estado Zulia, Venezuela durante el período 2007-2008. Se recolectaron 186 muestras pareadas de líquido cefalorraquídeo (LCR) y suero, de pacientes entre 1 mes y 14 años de edad, que presentaron sintomatología clínica sugestiva de afectación del SNC y cuyo estudio bacteriológico convencional de LCR resultó negativo. Se determinó la relación albúmina LCR/suero a fin de descartar contaminación y a los pares óptimos se les determinó por la técnica de ELISA anticuerpos IgM e IgG en suero e IgG en LCR anti-CMV. Del total de muestras recolectadas 40,86% (76/186) resultaron óptimas para el análisis. De los 76 casos analizados, el 2,6% (2/76) de las muestras de suero resultaron positivas para IgM; 93,4% (71/76) fueron seropositivas a IgG mientras que el 31,6% (24/76) de las muestras de LCR presentaron anticuerpos IgG. En cuanto a los parámetros citoquímicos del LCR, se observaron valores de glucosa aumentados en el 58,3% ($p < 0,05$) de los pacientes con CMV que presentaron meningoencefalitis. En los pacientes con meningitis que presentaron positividad de anticuerpos IgG anti-CMV en el LCR se observó un aumento significativo ($p < 0,01$) en las proteínas del LCR. Se evidencia que una proporción de los pacientes pediátricos con afecciones neurológicas presentaron infección aguda por CMV, lo que demuestra una participación importante de este agente en pacientes del estado Zulia, Venezuela para el período en estudio.

Prevalence of cytomegalovirus infection in pediatric patients with neurological disorders in Zulia state, Venezuela (2007-2008).
Invest Clin 2012; 53(2): 178 - 189

Keywords: cytomegalovirus, meningitis, encephalitis, meningoencephalitis, CSF, antibodies.

Abstract. The aim of this study was to determine the prevalence of cytomegalovirus (CMV) in pediatric patients with neurological disorders from Zulia State, Venezuela, during the period 2007-2008. Samples of cerebrospinal fluid (CSF) and serum were obtained from 186 patients with neurological symptoms and bacteriological negative CSF. The albumin CSF/serum content was determined to rule out contamination of CSF and optimal pairs were determined by ELISA of IgM and IgG anti-CMV antibodies in serum and IgG in CSF. Only 40.86% (76/186) of patients were optimal for this study. Serum samples positive for IgM antibodies (2/76; 2.6%) and IgG antibodies (71/76; 93.4%) were obtained. CSF IgG antibodies were observed in 24/76 patients (31.6%). Increased values of glucose in CSF ($p < 0.05$) were observed in 58.3% of CMV patients with meningoencephalitis. In addition, increased CSF protein concentration ($p < 0.01$) was observed in CSF anti-CMV antibodies positive patients with meningitis. This study shows high prevalence of acute CMV infection in pediatric patients with neurological affections suggesting an important role of this virus in this pathology during the studied period.

Recibido: 20-03-2012. Aceptado: 14-06-2012

INTRODUCCIÓN

Citomegalovirus (CMV) es un virus de ADN, perteneciente a la familia *Herpesviridae*, subfamilia β -*Herpesviridae*, se caracteriza por su capacidad de producir infección latente, la cual suele reactivarse a intervalos irregulares ó no acontecer (1-3). CMV tiene una distribución mundial endémica, pero con marcada variación en las tasas de incidencia, de acuerdo a la situación social de estas poblaciones, destacando la transmisión temprana de la infección (4-6). La propagación puede ocurrir horizontalmente, a través del contacto personal o íntimo y verticalmente a través de la transmisión intrauterina, sin la excreción del virus (7). El contacto con este virus se produce en la in-

fancia, las guarderías, en comparación con las restricciones a la atmósfera familiar, tienen una alta tasa de infección (8, 9). Otras vías de transmisión son la adquisición de CMV por transfusiones sanguíneas, trasplantes de médula ósea y de órganos sólidos. Después de la infección, el virus se encuentra comúnmente en la orina, en la secreción orofaríngea y vaginal, leche materna, sangre y semen (10-12). Después de la pubertad la transmisión se produce con más frecuencia por contacto sexual (13). En la población general, aproximadamente el 40-80% de las personas, en esta etapa, tienen anticuerpos anti-CMV. Factores como el uso de drogas inyectables, prácticas sexuales, hacinamiento y condiciones de higiene, afectan la tasa de transmisión

(14). La falta de anticuerpos no significa ausencia de infección, dado que los títulos pueden no ser detectables por el método de laboratorio utilizado, por lo que pueden existir diferencias entre las pruebas de diagnóstico utilizadas y el aislamiento del virus infectante (1, 15). CMV determina cuadros clínicos variados, dependiendo del estado inmunológico del huésped. Como regla general, persiste en el cuerpo después de una infección primaria y se puede reactivar de vez en cuando, debido a que permanece en un estado de latencia, siendo éste un mecanismo de mantenimiento del virus en la comunidad (16).

La infección por este virus puede causar distintos síndromes clínicos entre los que se incluyen: encefalitis, meningitis, hepatitis, uveítis, retinitis, colitis y rechazo a trasplantes. Además, afecta al embrión humano causándole complicaciones graves como: microcefalia, retraso mental, parálisis espástica, hepatoesplenomegalia, anemia, sordera y atrofia del nervio óptico que conduce a ceguera (1).

Las infecciones asociadas al sistema nervioso central (SNC) son muy variadas, desarrollándose en individuos de cualquier edad, sexo o raza y ocupan hoy en día un lugar muy importante en el campo de la Salud Pública (17, 18). La meningitis y encefalitis constituyen el grupo de afecciones mayormente diagnosticadas (18, 19). Dentro de sus agentes causales se encuentran bacterias, parásitos, hongos y virus (17) habiéndose descrito en este último grupo numerosos agentes, tales como los virus de la Rabia, Polio, Sarampión, Rubéola, Enterovirus, Arbovirus, Herpes Simple (VHS), Papovavirus y CMV (20).

A nivel mundial se registran altas prevalencias del virus. En la población general de África (77,6%) (21) y Estados Unidos (EE.UU) (90,8%) (1). En América latina, en países como Brasil la prevalencia de la in-

fección es de 40% (22), y en Costa Rica del 95% (23). En Venezuela, estudios realizados por Chacón y col. (24) indican una prevalencia en la población general de 93,3%.

En estudios seroepidemiológicos realizados en el estado Zulia-Venezuela, se reportó que el 61% de las infecciones del SNC, referidas como etiología no precisada, fueron causadas por agentes virales. Estos resultados alertaron al sistema de salud sobre la existencia de otras entidades infecciosas que causan enfermedades neurológicas tanto en individuos inmunocompetentes como en inmunodeprimidos (25). En nuestro país y específicamente en el estado Zulia, aquellos casos de meningitis y encefalitis con sospecha de posible etiología viral carecen de diagnóstico confirmatorio inmediato. El diagnóstico de las afecciones neurológicas se limita en su gran mayoría a exámenes clínicos o evaluación bacteriana y citoquímica de líquido cefalorraquídeo (LCR).

La detección de ADN viral, por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), confirma la existencia del virus y puede ser un sistema de monitoreo del tratamiento antiviral aplicado (26-28); sin embargo, esta prueba no puede utilizarse para vigilar el desarrollo de la enfermedad, la cual se entiende como la coexistencia de síntomas propios de la infección, por eso la determinación de las concentraciones séricas de inmunoglobulinas M y G anti-CMV es de gran ayuda para el diagnóstico (26-29). Debido a lo antes planteado y tomando en consideración que las infecciones virales del SNC, especialmente las causadas por herpesvirus, persisten con considerable morbimortalidad a pesar de la existencia de terapia antiviral, el objetivo de este trabajo fue determinar la prevalencia de citomegalovirus en pacientes pediátricos con afecciones neurológicas en el estado Zulia, durante el período 2007-2008.

PACIENTES Y MÉTODOS

Población estudiada

Durante el período enero 2007 a diciembre 2008, se recolectaron al azar sin distinción de grupo étnico y género, un total de 186 muestras pareadas (LCR y suero) de pacientes pediátricos con diagnóstico presuntivo de infección del SNC, provenientes de los Hospitales: Chiquinquirá, de Especialidades Pediátricas, Hospital de Niños de Maracaibo y la Maternidad "Dr. Armando Castillo Plaza" todos ubicados en el municipio Maracaibo del estado Zulia. Las edades estuvieron comprendidas entre 1 mes y 14 años. Los pacientes fueron clasificados según Quintero (30), en lactantes (1 a 23 meses); preescolares (2 a 6 años) y escolares (7 a 14 años). A cada paciente se le completó una historia clínica, diseñada para la investigación de agentes neurotrópicos primarios y secundarios. De igual forma, se solicitó el consentimiento escrito de los padres, representante o responsable de los niños para la toma de las muestras y su inclusión en el estudio, cumpliendo con las normas de Helsinki para el estudio en humanos (31).

Criterios de inclusión

Se seleccionaron pacientes quienes presentaron criterios clínicos sugestivos de encefalitis de origen infeccioso, como fiebre, alteración del estado de la conciencia, disfunción cerebral difusa o local, signos de irritación meníngea, convulsiones locales o generalizadas y signos neuropsiquiátricos (agitación, cambios de personalidad); acompañado o no de leucocitosis y pleocitosis (leucocitos en LCR $\geq 5 \times \text{mm}^3$) en quienes se hubiese descartado patologías previas como isquemia, anoxia, alteraciones metabólicas, deficiencias nutricionales, presencia de tóxicos, enfermedades severas, hipertensión, traumatismo cerebral y epilepsia. Otros criterios de inclusión fueron: índice de albumina LCR/suero $< 0,0075$ para

descartar contaminación sanguínea del LCR y alteración funcional de la barrera hematoencefálica (BHE) (32, 33), negatividad en estudios bacteriológicos convencionales de LCR y sangre, pruebas de coagulación de antígenos en LCR y serología para virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y venereal disease research laboratory (VDRL; por sus siglas en inglés) en LCR y suero no reactivo.

Recolección de muestras

A cada paciente seleccionado se le tomaron aproximadamente 5 mL de sangre por punción venosa en tubos sin anticoagulante (Vacutainer®), para la obtención de suero. La muestra de LCR (aproximadamente 1 mL) se tomó por punción lumbar correspondiendo a la primera punción, ésta fue realizada por médicos especialistas adscritos a los centros de salud participantes y fueron transportadas en hielo seco hasta el Laboratorio Regional de Referencia Viroológica de la Escuela de Bioanálisis de la Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. Cada muestra fue dividida en 2 alícuotas, las cuales fueron almacenadas a -70°C hasta su procesamiento.

Método espectrofotométrico para cuantificar albúmina en LCR y suero

A cada una de las muestras se le cuantificó albúmina (alb) aplicando la relación alb LCR/suero. Para la determinación de alb en suero, se empleó el método espectrofotométrico (Wiener Lab., Argentina), según el protocolo de trabajo de Doumas y col. (34). Para el caso de las muestras del LCR se aplicó el método Redox C.A. Se calculó la relación alb LCR/suero, si el valor obtenido fue $> 0,0075$ se descartó la muestra de LCR por contaminación sanguínea (35). De acuerdo a este parámetro se seleccionaron 76 muestras pareadas de suero/LCR para la determinación de anticuerpos.

Determinación de anticuerpos IgM e IgG en suero e IgG en LCR anti-CMV por la técnica de Elisa

La determinación de anticuerpos IgM e IgG en suero e IgG en LCR, se realizó utilizando el método de Elisa indirecto (Enzygnost® anti CMV/IgM y CMV/ IgG). La valoración cuantitativa se realizó automáticamente a 450 nm en un lector de ELISA (Organon Teknica, Microwell System Reader 530). Los criterios de positividad fueron determinados por el protocolo de la casa comercial.

Análisis estadístico

Los resultados fueron ordenados y analizados en el programa GRAPH PAD PRISM 5.0 (San Diego, C.A., USA) y expresados en forma de proporciones en tablas de frecuencia, analizados a través del test de Ji cuadrado con conversión de Yates, según correspondió. Tomando como nivel de significancia una $p < 0,05$.

RESULTADOS

De las 76 muestras pareadas de suero y LCR analizadas para la detección de anticuerpos IgM en suero, se obtuvo un 2,6% de positividad. Para la IgG sérica fue de 93,4%; mientras que el mismo isotipo en LCR fue 31,6%. De acuerdo al diagnóstico clínico, se

estudiaron 51 casos de meningitis de los cuales 90,2% fueron seropositivos a IgG anti-CMV y 23,5% presentaron anticuerpos IgG anti-CMV en LCR; 8 (100%) casos de encefalitis resultaron seropositivos y 37,5% mostraron anticuerpos intratecales; así mismo, 12 (100%) casos de meningoencefalitis fueron positivos a CMV y 50% arrojaron positividad en LCR; se observaron 5 casos asociados a otros tipos de diagnóstico (mielitis, polirradiculitis y afasia), donde el 100% mostró inmunidad a CMV y el 60% presentó anticuerpos intratecales. Además se obtuvo una menor prevalencia del CMV en los casos con meningitis ($p < 0,001$) con respecto a los demás (Tabla I).

En cuanto a la distribución porcentual de casos positivos, los lactantes y escolares presentaron 1 caso de infección aguda por CMV mientras que los casos positivos para IgG fueron 94,1% y 96,8%, respectivamente. Por otra lado, los valores para IgG en LCR estuvieron homogéneamente distribuidos y con un total general de 31,6% (Tabla II).

Los parámetros citoquímicos del LCR en los pacientes pediátricos analizados, se observaron valores de glucosa aumentados ($p < 0,05$) en el 58,3% de los pacientes con CMV que presentaron meningoencefalitis y en este mismo grupo el total de los pacientes arrojó valores incrementados de proteínas (Tabla III) y al relacionar estos paráme-

TABLA I
ANTICUERPOS ANTI-CMV SÉRICOS (IgM E IgG) Y EN LIQUIDO CEFALORRAQUÍDEO (IgG) EN LA POBLACIÓN INFANTIL ANALIZADA

Diagnóstico	n	%	IgM Suero		IgG Suero		IgG LCR	
			+	%	+	%	+	%
Meningitis	51	67,1	1	1,9	46	90,2	12	23,5 ^a
Encefalitis	8	10,5	1	12,5	8	100	3	37,5
Meningoencefalitis	12	15,8	0	0	12	100	6	50
Otros	5	6,5	0	0	5	100	3	60
Total	76	100	2	2,6	71	93,4	24	31,6

^a $p < 0,001$ con respecto al resto de los diagnósticos.

TABLA II
DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL SEGÚN LA EDAD DE PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON INFECCIÓN CONFIRMADA E INMUNIDAD A CMV

Grupos Etarios	n	%	IgM Suero		IgG Suero		IgG LCR	
			+	%	+	%	+	%
Lactantes	17	22,4	1	5,9	16	94,1	5	29,4
Preescolares	28	36,8	0	0	25	89,3	8	28,6
Escolares	31	40,8	1	3,2	30	96,8	11	35,4
Total	76	100	2	2,6	71	93,4	24	31,6

TABLA III
CARACTERÍSTICAS CITOQUÍMICAS DEL LCR EN LA POBLACIÓN INFANTIL SEROPOSITIVA
A IgG ANTI-CMV

Parámetros	Meningitis (n:46) (%)	Encefalitis (n:8) (%)	Meningoencefalitis (n:12) (%)	Otras (n:5) (%)
Celularidad				
Normal (0-5×mm ³)	46 (100)	6 (75)	9 (75)	5(100)
Aumentada	0 (0)	2 (25)	3 (25)	0(0)
Glucosa				
Normal (50-80 mg/dL)	44 (95,7)	3 (37,5)	3 (25)	5(100)
Aumentada	0 (0)	0 (0)	7 (58,3) ^a	0(0)
Disminuida	2 (4,3)	5 (62,5)	2 (16,7)	0(0)
Proteínas				
Normal (30-50 mg/dL)	44 (95,7)	6 (75)	0 (0)	5(100)
Aumentada	2 (4,3)	2 (25)	12 (100)	0(0)
Disminuida	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0(0)

^ap < 0,05 con respecto a los pacientes con meningoencefalitis con glucorraquia normal o disminuida.

tros con la positividad de anticuerpos IgG anti-CMV en el LCR se observó un aumento significativo ($p < 0,01$) en las proteínas de los pacientes con meningitis (Tabla IV).

DISCUSIÓN

En este estudio, se observó que el 93,4% de los pacientes evaluados resultaron seropositivos a IgG anti-CMV y la IgM se detectó en el 2,6% de los mismos, mientras que en el LCR la presencia de IgG

anti-CMV se determinó en un 31,6% de estos pacientes.

El número de muestras seropositivas a IgM anti-CMV (2,6%) indica infección activa por el virus en el momento en que se recolectó la muestra con posible infección aguda al SNC. Hecho que concuerda con los hallazgos reportados en el país por Godoy y col. (36) quienes determinaron IgM anti-CMV a 204 muestras de suero proveniente del cordón umbilical de recién nacidos de Ciudad Bolívar, estado Bolívar, arrojando

TABLA IV
CARACTERÍSTICAS CITOQUÍMICAS DEL LCR DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON PRODUCCIÓN INTRATECAL DE IgG ANTI-CMV

Parámetros	Meningitis (n:12) (%)	Encefalitis (n:3) (%)	Meningoencefalitis (n:6) (%)	Otras (n:3) (%)
Celularidad				
Normal (0-5×mm ³)	11 (91,7)	3 (100)	6 (100)	3(100)
Aumentada	1 (8,3)	0 (0)	0 (0)	0(0)
Glucosa				
Normal (50-80 mg/dL)	2 (16,7)	2 (66,7)	3 (50)	3(100)
Aumentada	4 (33,3)	1 (33,3)	0 (0)	0(0)
Disminuida	6 (50)	0 (0)	3 (50)	0(0)
Proteínas				
Normal (30-50 mg/dL)	4 (33,3)	1 (33,3)	1 (16,7)	3(100)
Aumentada	7(58,3) ^a	2 (66,7)	5 (83,3)	0(0)
Disminuida	1 (8,3)	0 (0)	0 (0)	0(0)

^ap<0,01 con respecto a pacientes con meningitis con niveles de proteínas en LCR normales o disminuidos.

seronegatividad en el total de la población analizada. Y difieren a lo descrito por Chacón y col. (24) que reportaron un 23,3% de seropositividad a IgM anti-CMV en habitantes de Valencia, estado Carabobo. Por otra parte, Philco y col. (37) en La Paz, Bolivia encontraron un 17% de positividad a este virus.

El número de muestras seropositivas a IgG anti-CMV fue de 93,4%, lo que indica alta prevalencia de CMV en la población analizada, y contacto previo con este agente viral. Datos similares fueron reportados en poblaciones de EE.UU (38). Así mismo, se puede observar que el 31,6% de los pacientes analizados presentaron anticuerpos IgG específicos anti-CMV en LCR, lo que sugiere una posible producción intratecal durante la infección del SNC por el virus, y evidencia su papel como agente neurotrópico secundario, tal como ha sido referido por otros autores (39). Por consiguiente en una infección viral se puede encontrar síntesis intratecal de anticuerpos IgG, IgM e

IgA como ocurre a nivel periférico, la respuesta de IgG es, en general, la de mayor magnitud y la más fácilmente detectable, tal como lo demuestran los resultados obtenidos en el presente estudio. De manera que los valores para IgG anti-CMV en LCR, sugieren una alta tendencia y producción de anticuerpos dentro del SNC, aunado a la presencia de anticuerpos séricos en el 100% de los casos. La dinámica de la respuesta inmunitaria humoral en el LCR no corresponde con el suero, donde primero se produce IgM para luego dar paso a la IgG e IgA. En el LCR esta secuenciación no tiene lugar debido, entre otras causas, a que los mecanismos de control sérico de la respuesta inmunitaria se encuentran ausentes en el LCR, por lo que la respuesta está más relacionada con los mecanismos patológicos que con la secuencia en el tiempo y el espacio. Ello provoca que pueda hablarse de determinados patrones de respuestas que identifican algunas enfermedades tanto en niños como en adultos (40).

La frecuencia de anticuerpos anti-CMV de este isotipo a nivel del SNC en este estudio fue similar a la obtenida por Valero y col. (25) con miembros de la misma familia *Herpesviridae* en el 2001, en su estudio de agentes virales en pacientes con procesos infecciosos del SNC, donde reportaron un 18,28% de IgG anti-VHS en LCR. Del mismo modo, Pérez y col. (41) en el 2010 registraron un 21,5% de positividad a este isotipo anti-VHS en el LCR. Por otro lado Bermúdez y col. (42) en el 2011 reportaron una frecuencia de 8,3% para IgM anti-VHS en LCR. Asimismo, Zambrano y col. (43) obtuvieron un 13,7% de positividad a CMV en el LCR de recién nacidos, niños y adultos hospitalizados en los diferentes centros asistenciales de las ciudades de Valencia y Maracay de Venezuela. Del mismo modo, Gaeta y col. (44) en Roma, analizaron 155 muestras de LCR de pacientes adultos hospitalizados a través de la PCR en tiempo real, encontrándose positividad a este agente en tres pacientes con trastornos neurológicos de base dos con Síndrome de Guillain-Barré y en uno con polirradiculopatía.

La afectación por CMV estuvo homogéneamente distribuida en todos los grupos etarios analizados, lo que concuerda con otros estudios reportados (25,45) donde los menores de 15 años resultaron ser los más afectados, por otro lado, Mello y col. (9) refieren que el CMV tiene una alta frecuencia de circulación en niños menores de 5 años de edad, esto podría explicarse por la vía de transmisión oral, común para estas edades. De ahí, que Drew y col. (46) afirman que la subfamilia *Herpesviridae* suele aparecer principalmente durante la infancia y alcanzar un 60% en escolares y adolescentes, probablemente porque son las edades de comienzo de la actividad sexual y puede haber mayor contagio por CMV.

El número de muestras positivas para IgG anti-CMV fue significativo, manteniéndose en promedios mayores a 80% en todos

los grupos etarios de niños estudiados, lo que establece claramente la circulación activa del virus en la población infantil con un alto riesgo a posibles complicaciones con enfermedades del SNC (>25% en todos los grupos); datos que concuerdan y superan lo propuesto en trabajos previos realizados en el estado Zulia con otros *Herpesvirus* como VHS el cual ocupó el segundo lugar de prevalencia con una frecuencia de 33,33% en enfermedades del SNC en niños, seguido de Epstein-Barr (VEB) con 15,15% (25).

El LCR se produce mediante un mecanismo complejo de transporte activo y ultrafiltración a través de la BHE (47). El mero ensayo del LCR para determinar la presencia de anticuerpos se consideraba insuficiente, ya que los anticuerpos pueden proceder del suero, mientras que, la síntesis intratecal de anticuerpos implica la síntesis *de novo* de inmunoglobulinas en el interior del compartimiento neurológico, por lo que es indicativa de invasión del SNC por dicho agente (47,48). En esta investigación el porcentaje de anticuerpos encontrados en el LCR fue relevante (31,6%).

Al analizar las características de la población, se observó un ligero predominio de la infección en niños del sexo masculino con respecto al femenino (67,6%/32,4%) (datos no mostrados), cifras éstas que concuerdan con los reportados por Philco y col. (37) quienes no encontraron diferencias significativas en cuanto a esta variable. En cuanto a los parámetros citoquímicos del LCR en los pacientes analizados en este estudio, se observaron valores de glucosa aumentados lo que difieren a los reportados por otros autores (49, 50) donde el estudio citoquímico del LCR arrojó hallazgos de normalidad en el número de células, proteínas y glucorraquia no hollándose diferencias significativas en los diferentes parámetros citoquímicos analizados.

En ciertas patologías de origen viral como encefalitis agudas, meningoencefali-

tis o meningitis asépticas pueden acarrear alteraciones a nivel del LCR tales como: disminución de la glucosa, aumento de proteínas, pleiocitosis con predominio de linfocitos, entre otros (51, 52); En este estudio se observaron cambios leves en el LCR de los pacientes con encefalitis, sin mostrar valores significativos entre estos parámetros analíticos, a diferencia de los pacientes con meningitis y meningoencefalitis. Sin embargo, se observó un aumento significativo en las proteínas de los pacientes con meningitis y en la glucosa de los pacientes con meningoencefalitis. Se ha establecido que las anomalías del LCR pocas veces se correlacionan con la severidad clínica, dado a los casos de encefalitis viral donde típicamente se observa normalidad en los parámetros de: pleiocitosis linfocítica, glucorraquia y proteínas (51). Otros autores han sugerido que la infección primaria por CMV puede causar mielitis transversa en personas inmunocompetentes; sin embargo, no se tiene claro si el daño neuronal sea producto de la respuesta inmunitaria desencadenada o sea debida al efecto citotóxico directo del virus (53).

La epidemiología de las infecciones del SNC es compleja debido a diversos factores sanitarios y poblacionales entre los que destacan las campañas de vacunación, el incremento del número de pacientes con diversas formas de inmunosupresión, la emergencia y reemergencias a nivel mundial de un amplio rango de agentes infecciosos, la implementación de nuevos métodos diagnósticos y los problemas derivados de la resistencia microbiana (54). Todo esto plantea un gran reto para los especialistas en el área clínica los cuales deben enfrentar a individuos con una amplia variedad de síntomas que indican compromiso importante del SNC.

Por otra parte, este estudio enfatiza la importancia de realizar un diagnóstico diferencial y confirmatorio de virus neurotrópi-

cos primarios y secundarios como el CMV, en niños con afectación del SNC, especialmente en aquellos países donde no se han incorporado a los diagnósticos rutinarios o que no realizan vigilancia de este tipo de agente. Finalmente, el desarrollo de la vacuna contra CMV sigue siendo una prioridad en salud pública, hasta contar con la aprobación de una vacuna efectiva. Es esencial la educación de las mujeres jóvenes respecto a los criterios de higiene y comportamiento que pueden ayudar a prevenir la transmisión del virus. Los obstetras pueden de cierta manera abrir el camino para garantizar que el asesoramiento adecuado acerca de los riesgos del CMV se convierta en un pilar de la atención prenatal.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a todo el personal que labora en los diferentes centros asistenciales que sirvieron como unidades pilotos para la recolección de las muestras, así como también queremos agradecer a todos los pacientes que de buena manera nos brindaron su disposición para formar parte del estudio, sin cuya participación no hubiese sido posible lograr nuestros objetivos. Igualmente, agradecemos al Fondo Nacional de Ciencia y Tecnología (FONACIT), a través del Proyecto S1-20020000407 y al Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico y Tecnológico de la Universidad del Zulia (CONDES) por medio del programa CC-0074-11, por el financiamiento otorgado.

REFERENCIAS

1. **Staras S, Dollard S, Radford K, Flanders W, Pass R, Cannon M.** Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988-1994. *Clin Infect Dis* 2006; 43(9): 1152-1153.
2. **Ziemann M, Krüger S, Maier A, Unmack A, Goerg S, Henning H.** High prevalence

- of cytomegalovirus DNA in plasma samples o blood donors in connection with seroconversion. *Transfusion* 2007; 47: 1972-1983.
3. **Capreti M, Lanari M, Lazzarotto T, Gabrielli L, Pignatelli S, Corvaglia L, Tridapalli E, Faldella G.** Very low birth weight infants born to cytomegalovirus seropositive mothers fed with their mother's milk: a prospective study. *J Pediatr* 2009; 154: 842-848.
 4. **Weller TH.** The cytomegaloviruses: ubiquitous agents with protean clinical manifestations. *N Engl J Med* 1971; 285: 203-214.
 5. **Wenzel RP, McCormick DP, Davies JA, Berling C, Beam WE.** Cytomegalovirus infection: a seroepidemiologic study of a recruit population. *Amer J Epidemiol* 1973; 97(6): 410-414.
 6. **Wang PS, Evans AS.** Prevalence of antibodies to Epstein-Barr virus and Cytomegalovirus in sera from a group of children in the people's Republic of China. *J Infect Dis* 1986; 153: 150-152.
 7. **Pass RF.** Epidemiology and transmission of cytomegalovirus. *J Infect Dis* 1985; 152: 242-248.
 8. **Hutto C, Little EA, Ricks R, Lee JD, Pass RF.** Isolation of cytomegalovirus from toys and hands in a day care center. *J Infect Dis* 1986; 154: 527-530.
 9. **Mello A, Ferreira E, Vilas L, Pannuti C.** Cytomegalovirus infection in a day-care center in the municipality of São Paulo. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 1996; 38(3): 165-169.
 10. **Griffiths PD, Grundy JE.** The status of CMV as a human pathogen. *Epidemiol Infect* 1988; 100(1): 1-15.
 11. **Buxman H, Miljak A, Fischer D, Rabebau H, Doerr H, Schlosser R.** Incidence and clinical outcome of cytomegalovirus transmission via breast milk in preterm infant. *Acta Paediatr* 2009; 98: 270-276.
 12. **Hughes D, Hafferty J, Fulton L, Friend P, De vancey A, Loke J, Welsh K, Handa A, Klenerman P.** Donor and recipient CMV sero status and antigenemia after renal transplantation: an analysis of 486 patients. *J Clin Virol* 2008; 41: 92-95.
 13. **Jordan MC, Rousseau W, Stewart JA, Noble GR, Chin TD.** Spontaneous cytomegalovirus mononucleosis. Clinical and laboratory observations in nine cases. *Ann Intern Med* 1973; 79(2): 153-160.
 14. **Gold G, Nankervis G.** Cytomegalovirus. A viral infection of humans. In Evans AS, Kaslow R (eds.). 4th ed. New York: Plenum Publishing Co., 1997. p 59-82.
 15. **Kriel RL, Gates GA, Wulff H, Powell N, Poland JD, Chin TD.** Cytomegalovirus isolations associated with pregnancy wastage. *Am J Obstet Gynec* 1970; 106: 885-892.
 16. **Oginni FO, Alao O, Mamman A, Araoye MO, Joseph E.** Effect of demographic variables on cytomegalovirus antibody seropositivity among prospective blood donors in Jos, Nigeria. *Niger Post grad Med J* 2009; 16(1): 21-24.
 17. **Townsend G, Scheld W.** Infections of the central nervous system. *Adv Intern Med* 1998; 43: 403-447.
 18. **Powell S, Schochet S.** Selected pediatric viral infections. *Semin Pediatr Viral Infections* 1995; 2(3): 211-219.
 19. **Aragá S, Nakashima K.** Neurologic signs and symptoms in viral infections disease involving meninges, central nervous system or peripheral nerve system. *Nippon Rinsho* 1997; 55(4): 805-808.
 20. **Schoenbaum S.** Infections of cerebrospinal fluid shunts: epidemiology, clinical manifestations and therapy. *J Infect Dis* 1975; 2: 732-755.
 21. **Adjei A, Armah H, Gbagbo F, Boamah I, Adu C, Asare I.** Seroprevalence of HHV-8, CMV and EBV among the general population in Ghana, West Africa. *BMC Infectious Diseases* 2008; 8: 111. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/8/III>.
 22. **Almeida L, Azevedo R, Amaku M, Massad E.** Cytomegalovirus seroepidemiology in an urban community of Sao Paulo, Brazil. *Rev Saúde Pública* 2001; 35: 124-129.
 23. **Ahumada S, Taylor L, Visoná K, Luftig R, Herrero U.** Determination of human cytomegalovirus genetic diversity in different patient populations in Costa Rica. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2004; 46: 87-92.

24. **Chacón de Petrola M, Naveda O, Castillo de Febres O, Flores M, Casanova de Escalona L, Castro L y Naveda M.** Prevalencia de anticuerpos anti-citomegalovirus y anti-virus Epstein-Barr en Valencia, Estado Carabobo, Venezuela. *Rev Soc Ven Microbiol* 2002; 22 (2): 131-135.
25. **Valero N, Henríquez R, Hernández C, Pomeda O, Romero M, Urdaneta F, Atencio R, Larreal Y, Espina LM, Rodríguez Z.** Agentes virales en pacientes con procesos infecciosos del sistema nervioso central. *Invest Clin* 2001; 42 (4): 255-267.
26. **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.
27. **Bhatia J, Shah BV, Mehta AP, Deshmukhn M, Sirsat R, Rodrigues C.** Comparing serology, antigenemia assay and polymerase chain reaction for the diagnosis of cytomegalovirus infection in renal transplant patients. *JAPI* 2004; 52: 297-300.
28. **Bordils A, Sánchez J, Beneyto I, Ramos D, Mascarós V, Molina JM, Córdova J, García J, Cruz JM.** Comparación de la PCR cuantitativa y la antigenemia en la infección por citomegalovirus en el trasplante renal. *Rev Port Nefrol Hipert* 2005; 19(3):155-162.
29. **Cunha AD, Marin LJ, Aquino VH, Figueiredo LTM.** Diagnosis of cytomegalovirus infections by qualitative and quantitative PCR in HIV infected patients. *Rev Ins Med Trop S Paulo* 2002; 44(3): 127-132.
30. **Quintero R.** Crecimiento y desarrollo psicológico del niño Venezolano. Puericultura atención primaria en la salud infanto-juvenil. Ediciones psicopediátricas. Caracas. EDILUZ; 2001, p 7-10.
31. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Disponible en: www.wma.net/es. Revisado 01/02/2011.
32. **Tibbling G.** Principle of albumin and IgG analysis in neurological disorders establishment of reference values. *Scan J Clin Invest* 1977; 37: 385-390.
33. **Reiber H, Peter J.** Cerebrospinal fluid analysis: disease-related data patterns and evaluation programs. *J Neurol Sci* 2001; 184: 101-122.
34. **Doumas B, Watson W, Biggs HG.** Albumin standards and the Measurement of albumin with bromocresol green. *Clin Chem Acta* 1971; 31: 87-96.
35. **Gutiérrez J, Maroto C.** Serodiagnóstico de la infección vírica. SEIMC [online] 2004; 1-8. Disponible en: <http://www.seimec.org/control/index.asp>.
36. **Godoy G, Espinoza J, Hernández de Cuesta I, Devera R.** Anticuerpos anti-citomegalovirus en sangre del cordón umbilical de recién nacidos. *Rev Soc Ven Microbiol* 2007; 27(2): 85-89.
37. **Philco W, Terceros P, Terrazas K, Carvajal R.** Estudio de la frecuencia de casos de infección por citomegalovirus humano: interpretación de los resultados de serología. *Visión Científica* 2007; 2(1): 47-55.
38. **Najia H, White MD, Yow GJ, Demmler H, James N, James H, Hoyle J, Pinckard K, Mishaw C, Pokorny S.** Prevalence of cytomegalovirus antibody in subjects between the ages of 6 and 22 years. *J Infect Dis* 1989; 159: 1013-1017.
39. **Klapper P, Cleator G.** Virus infections of the nervous system. *Intervirology* 1997; 40(2-3): 62-71.
40. **Dorta-Contreras A, Agúello-Valdés E, Escobar-Pérez X, Noris-García E, Ferrá-Valdés M.** Respuesta inmune humoral intratecal en pacientes pediátricos con meningoencefalitis por Coxsackie B5. *Rev Neurol* 1999; 28(8): 739-741.
41. **Pérez K, Porto-Espinoza L, Mindiola R, Callejas D, Estévez J, Moronta R.** Incidencia del virus herpes simplex en pacientes con infecciones agudas del sistema nervioso central. *Kasmera* 2010; 38(2): 147-156.
42. **Bermúdez J, Levy A, González K, Espina LM, Hernández J, Porto L, Valero N.** Frecuencia de agentes virales en niños con afectación del sistema nervioso central en

- el Estado Zulia - Venezuela, durante el año 2007. *Kasmera* 2011; 39(1): 49-58.
43. **Zambrano Y, Chiarello A, Soca A, Villalobos I, Marrero M, Soler M, Laferte J, Álvarez M.** Utilización de la reacción en cadena de la polimerasa para el diagnóstico de infecciones del sistema nervioso central. *Invest Clin* 2006; 47(4): 337-347.
 44. **Gaeta A, Verzaro S, Latte MC, Mancini C, Nazzari C.** Diagnosis of neurological herpesvirus infections: real time PCR in cerebral spinal fluid analysis. *New Microbiológica* 2009; 32: 333-340.
 45. **Tellez A, Bernal A, De Ory F, Estevez E, Martínez P, Barreiro G, Martín F, Echevarría J.** Meningitis linfocitaria. Estudio virológico. Análisis de estudio realizado entre 1984 y 1986 (632 casos). *Enf Infecc Microbiol Clín* 1989; 7(2): 76-82.
 46. **Drew WL, Mintz L, Miner RC, Sands M, Ketterer B.** Prevalence of cytomegalovirus infection in homosexual men. *J Infect Dis* 1981; 143: 188-192.
 47. **Xiao BG, Link H.** Immune regulation within the central nervous system. *J Neurol Sci* 1998; 157: 1-12.
 48. **Martínez-Martín P, Herreros A, Tellez A, Echevarría J.** Meningitis víricas o de posible etiología viral en adultos: estudio de 325 casos. *Neurología* 1990; 5(1): 4-10.
 49. **Salamano R, Scavone C, Baz M, Rey A, González G, Perna A, Cardinal P, Lewin S, Arbiza J, Ruchanski D.** Meningitis y encefalitis víricas en Uruguay. Relevamiento mediante técnicas de reacción en cadena de polimerasa aplicadas al líquido cefalorraquídeo de los grupos herpes, enterovirus y arbovirus como principales agentes etiológicos. A propósito de 59 casos. *Rev Med Urug* 2009; 25: 212-218.
 50. **Salamano R, Gervaz E, Mañana G, Peña S, Panuncio A, Puppo C, Mesa P, Legnani C, Sabaris A, Azambuja C.** Encefalitis a citomegalovirus en un Paciente inmunocompetente: Análisis clínico, neuropatológico y ultraestructural. *Arq Neuropsiquiatr* 2001; 59(4): 954-958.
 51. **Israel D, John H.** Diagnóstico clínico por el laboratorio: Todd-Sanford, Sexta Edición. Caracas, Salvat Editores, S.A; 1979. p 1288-1300.
 52. **Chadhurii A, Kennedy P.** Diagnosis and treatment of viral encephalitis. *Postgrad Med J* 2002; 78: 575-583.
 53. **Fux C, Pfister S, Nohl F, Zimmerli S.** Cytomegalovirus-associated acute transverse myelitis in immunocompetent adults. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9(12): 1187-1190.
 54. **Banfi PA.** Encefalitis ¿Cuáles y como tratar? *Rev. Chil Infectol* 2003; 20(1): 28-33.