

**TRABAJO FIN DE MÁSTER UNIVERSITARIO EN
ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y COOPERACIÓN
INTERNACIONAL**

Curso 2022-2023



**ESTUDIO DE LA ENFERMEDAD POR
CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL.**

Autora: Andrea Riaño Pérez.

Tutor: Francisco Mariano Jover Díaz.

Colaboradora: María José Caballero Núñez.

Hospital Universitario San Juan de Alicante.

INDICE

• Resumen	3
• Abstract	4
• Agradecimientos	5
• Glosario	6
• Introducción	7
• Objetivos	9
• Métodos	9
• Resultados	11
• Discusión	16
• Limitaciones	21
• Recomendaciones a otros futuros autores	22
• Conclusiones	22
• Bibliografía	23
• Anexos	26

RESUMEN

- **Introducción:** la relación entre el *Citomegalovirus* (CMV) y la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) ha sido muy debatida. La prevalencia de infección por CMV en pacientes con EII, particularmente colitis ulcerosa (CU), es variable y se estima entre el 1 y 32%. El significado clínico del CMV en ausencia de signos histológicos de infección no está claramente definido, principalmente por la disparidad de métodos diagnósticos utilizados. Además, existen en la literatura datos contradictorios relativos a los factores de riesgo de desarrollo de la enfermedad por CMV.
- **Objetivo:** Establecer la prevalencia de la enfermedad por CMV en la enfermedad inflamatoria intestinal en nuestro medio e identificar los factores de riesgo de su reactivación.
- **Métodos:** Estudio retrospectivo de casos y controles de pacientes ingresados o valorados en consulta por brote EII durante 4 años a los que se les realiza una colonoscopia con toma de biopsias. Se describirán las características epidemiológicas, factores de riesgo y clínicas de cada grupo. Posteriormente se compararán los pacientes con y sin enfermedad por CMV para analizar los factores de riesgo.
- **Resultados:** Se incluyeron 56 pacientes, estimándose una prevalencia de enfermedad por CMV de 42.9%. En el análisis multivariante de factores de riesgo desarrollar enfermedad por CMV fue 5,77 ($p=0,078$, IC95% 0,96-55,6) veces más frecuente entre los pacientes corticorresistentes. Así mismo presentar unos valores de hemoglobina más bajos aumenta el riesgo de enfermedad por CMV en 1,64 veces (OR de valores altos de Hb 0,61, $p=0,024$, IC95% 0,38-0,91).
- **Conclusión:** En nuestro estudio la prevalencia de enfermedad por CMV en pacientes con brote activo de EII fue del 42,9%, siendo este dato superior a lo descrito en la literatura. Los pacientes con EII corticorresistentes y los que tienen una hemoglobina más baja tienen un riesgo estimado superior de desarrollar colitis por CMV. No obstante, son necesarios estudios prospectivos y con un mayor tamaño muestral que permitan estandarizar el diagnóstico y tratamiento antiviral de estos pacientes.

Palabras clave: *Cytomegalovirus*, enfermedad inflamatoria intestinal, Reacción en cadena de la polimerasa, tratamiento antiviral, corticorresistencia.

ABSTRACT

Background: A controversial relationship between *Cytomegalovirus* (CMV) and inflammatory bowel disease (IBD) has been established. A variable CMV disease prevalence in patients with IBD, particularly ulcerative colitis (UC), has been estimated between 1% and 32%. The clinical significance of CMV positivity in the absence of histological signs of infection is not clearly defined, as different diagnostic methods have been used. Moreover, conflicting data regarding risk factors for the development of CMV disease have been reported.

Objective: To establish CMV prevalence disease in IBD patients in our settlement and to identify the risk factors for its reactivation.

Methods: Retrospective case-control study of IBD patients in ambulatory or hospital admitted for an outbreak during whom colonoscopy with biopsies was performed. The epidemiological, and clinical characteristics of each group are described. Risk factors for the disease were compared between CMV active and inactive diseased.

Results: A 42.9% prevalence was determined after 56 patients were analyzed. In a multivariate analysis of risk factors developing CMV disease was 5.77 times more frequent ($p=0.078$, 95%CI 0.96-55.6) among corticosteroid-resistant patients. Likewise, having lower hemoglobin increases CMV disease risk by 1.64 times (high Hb values OR 0.61, $p = 0.024$, 95% CI 0.38-0.91).

Conclusion: In our study, the prevalence of CMV disease in patients with active IBD outbreak is higher (42.9%) than previously described in the literature. Corticosteroid-resistant IBD and lower hemoglobin have an estimated higher risk of developing CMV colitis. However, prospective studies with a larger sample size are needed to standardize patients these patients' diagnoses and antiviral treatment.

Keywords: *Cytomegalovirus*, inflammatory bowel disease, Polymerase chain reaction, antiviral treatment, corticosteroid resistance.

AGRADECIMIENTOS

- A María José Caballero Núñez, técnica estadística por su ayuda con el análisis estadístico.
- Al servicio de Microbiología del Hospital Clínico Universitario de San Juan de Alicante por su ayuda a identificar los pacientes y las muestras (Dra. Ortiz de la Tabla, Dr. Buñuel)
- A la sección de Medicina Digestivo del Hospital Clínico Universitario de San Juan de Alicante por sus comentarios y ayuda a la elaboración del protocolo de estudio, así como en la revisión del manuscrito final (Dra. Laveda, Dra. Martínez, Dra. García, Dra. Moya)



GLOSARIO DE ABREVIATURAS

- CMV: *Citomegalovirus*
- CU: Colitis ulcerosa
- EII: Enfermedad inflamatoria intestinal
- Hb: hemoglobina
- H-E: hemaoxilina-eosina
- IHQ: Inmunohistoquímica
- PCR: Reacción en cadena de la polimerasa
- TNF: factor necrosis tumoral



INTRODUCCIÓN:

En los últimos años la relación entre el *Citomegalovirus* (CMV) y la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) ha sido muy debatida. La prevalencia de enfermedad por CMV en pacientes con EII, particularmente colitis ulcerosa (CU), es variable y se estima entre el 1 y 32% (1), incluso algunos estudios la han situado por encima del 30 % (2). El significado clínico de la identificación del CMV en ausencia de signos histológicos de infección por CMV no está claramente definido (2). Los estudios que describen mayor prevalencia utilizan métodos de biología molecular en suero como diagnóstico. Sin embargo, la amplificación de ADN por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en la mucosa del colon tiene la mayor precisión para la detección de virus y se puede emplear tanto como método cualitativo o como cuantitativo.

Queda por esclarecer si los niveles de ADN de PCR en colon están relacionados con los niveles de viremia. Son muy pocos los estudios que han demostrado la existencia de una correlación entre histología (hematoxilina-eosina, inmunohistoquímica) y los resultados de la PCR. Esto sugiere que la detección de niveles bajos de ADN podría determinar una infección latente. Por ello se requiere un nivel de corte de viremia para distinguir la infección de la enfermedad. En conclusión, se estima que la positividad mediante biología molecular de CMV en tejido de colon no refleja necesariamente la implicación del CMV en los brotes de CU. En este sentido, un reciente estudio francés sugiere que una carga viral tisular superior a 250 copias/mg se asociaría a la enfermedad por CMV con una sensibilidad del 100 % y una especificidad del 66 % (3). No obstante, las principales guías y recomendaciones no aclaran como interpretar resultados positivos, a quién y por cuánto tiempo tratar, y cómo manejar las terapias inmunosupresoras.

Kochan et al (1) analizaron las diferencias clínicas y pronósticas entre pacientes hospitalizados por brotes de EII según su positividad o no en la PCR para CMV. La positividad fue detectada en dos tercios de los pacientes. Sin embargo, el tratamiento antiviral solo fue administrado a un tercio de los pacientes con infección por CMV y sólo en la mitad de ellos se obtuvo remisión con terapia antiviral. Además, algunos pacientes que no respondían a tratamiento antiviral con altas cargas de CMV, sí lo hicieron al tratamiento inmunosupresor. En cuanto a los hallazgos endoscópicos, los pacientes con úlceras profundas y longitudinales fueron más frecuentes en el grupo de enfermedad CMV, hallazgos que pueden orientar a la necesidad de tratamiento antiviral. Los autores concluyen

que, si no existe una respuesta a tratamiento antiviral en menos de 5 días, se debe rescatar con terapia anti-TNF sin retraso. En conclusión, el estudio muestra que el CMV es responsable de una minoría de casos de brotes de CU y corticorresistencia.

Otro estudio prospectivo (4) de 67 casos de EII y 34 controles con síndrome de intestino irritable que mediante serología para CMV junto con el ADN de CMV en plasma, biopsias de mucosa colónica y heces, evidenciaron que la detección de CMV IgM fue más común en pacientes con EII, en comparación con los controles (21 % versus 3 %). Se demostró ADN de CMV en plasma en el 16% de los pacientes con EII de reciente diagnóstico y sin tratamiento y en el 38 % de los pacientes en tratamiento con esteroides. Ninguno de los controles tenía ADN plasmático de CMV detectable, a pesar de tener ratios similares de IgG CMV.

En un estudio japonés prospectivo (5), se demostró la presencia de ADN del CMV en el colon en 30 pacientes con CU refractaria a terapia inmunosupresora. De ellos 17 (57%) tenían biopsias colónicas CMV-DNA-positivas. Doce casos fueron tratados con terapia antiviral y diez de ellos alcanzaron la remisión. Los autores concluyen que la PCR de CMV en tejido colónico es un marcador útil en pacientes con CU refractaria al permitir decisiones relativas al tratamiento antiviral.

Aunque los datos relativos al papel patogénico del CMV en la EII continúan en debate parece probable que aumente su morbimortalidad al incrementar el riesgo de hospitalización y colectomía. En este sentido, Hendler et al (6) encontraron que el CMV se relacionó de manera independiente a un incremento de la mortalidad intrahospitalaria tanto en CU como enfermedad de Crohn (CU: OR 2,3; EC: OR 4,6), a la colectomía en CU (OR 2,5), una mayor duración y costes de la estancia hospitalaria.

En cuanto al análisis de los factores de riesgo existen datos contradictorios en la literatura. En Nowacki et al (7) estudiaron los factores de riesgo de colitis por CMV con objeto de establecer una escala de estratificación de riesgo de infección en pacientes ingresados por brote de colitis en EII. En su análisis objetivaron que la refractariedad a corticoides, el tratamiento con anti-TNF y la severidad de la EII medida por la escala de Mayo eran factores de riesgo. Sin embargo, Shukla et al (8) identificaron únicamente como factores de riesgo el tratamiento con corticoides (OR 2,05) y tiopurinas (OR 1,56), pero no el empleo de fármacos anti-TNF (OR 1,44, IC 95% 0,93-2,24).

OBJETIVOS

- **Objetivo general:** Establecer la prevalencia de la enfermedad por citomegalovirus en la enfermedad inflamatoria intestinal en nuestro medio.
- **Objetivos específicos:** Identificar los factores de riesgo de reactivación de CMV en pacientes con brote de EII

MÉTODOS

Diseño de estudio y población

Estudio retrospectivo de casos y controles. Se definieron como casos los pacientes con EII ingresados o valorados en consultas externas por brote de colitis con infección demostrada mediante positividad de CMV en biopsia de colon o IHQ, mientras que los controles eran pacientes con EII ingresados o valorados en consultas externas por brote de colitis con negatividad de CMV en biopsia colónica.

Criterios de inclusión

Se incluirán todos los pacientes con EII ingresados o valorados en consultas externas por brote de colitis en el Hospital de San Juan entre 2018 y 2022 a los que se le haya realizado una colonoscopia con toma de biopsias y PCR de CMV en tejido.

VARIABLES Y DEFINICIONES:

- Demográficas: género y edad en el momento del brote
- Características del paciente: comorbilidades, tipo de EII, localización y duración desde el diagnóstico
- Terapia inmunosupresora previa al brote: mesalazina, azatioprina, corticoides tópicos, corticoides sistémicos, anti-TNF, ciclosporina, vedolizumab, ustekinumab, metotrexato, tofacitinib, y si el paciente es corticorresistente o corticodependiente, según el facultativo responsable.
- Datos analíticos serológicos y anatomopatológicos durante el brote: leucocitos, hemoglobina, albúmina, Proteína C Reactiva (PCR), serología IgG e IgM de CMV, PCR de CMV (UI/ml) en suero y carga viral, PCR de CMV (UI/ml) en tejido colónico y carga viral, escala de Mayo endoscópica (9), presencia de

úlceras profundas y en sacabocados, inmunohistoquímica (IHQ), número de cuerpos de inclusión, presencia de *Clostridioides difficile*.

- Tratamiento del brote y respuesta: si el paciente recibe tratamiento antiviral y que tipo (ganciclovir, valganciclovir, foscarnet), mala respuesta al tratamiento, necesidad de cirugía, reingreso y mortalidad.

Cuestiones éticas

Este protocolo se ha diseñado siguiendo las buenas prácticas clínicas, así como la Declaración de Helsinki Seúl (2008) y otra legislación vigente (ley 41/2002 sobre autonomía del paciente y ley 14/2007 de investigación biomédica).

El proyecto ha sido aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínico Universitario San Juan de Alicante (anexo 1) y ha obtenido el Código de Investigación Responsable (COIR) número 230227083606 de la Universidad Miguel Hernández de Elche.

Al tratarse de estudio retrospectivo de práctica clínica habitual, en el que sólo se analizarán datos analíticos y no se realizará ningún tipo de intervención se solicitó mediante el modelo existente la exención de recogida de consentimiento informado, siendo ello aprobado por el comité de ética del centro.

Estrategia de análisis estadístico.

Para el desarrollo de este estudio se ha utilizado el paquete estadístico R 4.1.2. Las variables categóricas se expresaron como porcentajes y como frecuencia absoluta, mientras que las variables continuas inicialmente se evaluaron según la prueba de normalidad de Saphiro Wilks dado el limitado tamaño muestral. En caso de distribución normal se expresaron los datos como media \pm desviación estándar y, en caso contrario, se expresaron como mediana y cuartiles (1rQ: primer cuartil; 3rQ: tercer cuartil).

Se realizó un análisis en dos grupos, según la positividad o no de la PCR de CMV en tejido. En este caso los métodos no paramétricos utilizados para comparar las variables fueron: en las no categóricas con distribución normal, el test de T- Student, en las no categóricas sin distribución normal, se llevó a cabo una comparación de medianas mediante test U de Mann Whitney. En el caso de variables categóricas se hizo por medio de la prueba de Chi-cuadrado.

Con el fin de descartar posibles factores de confusión del riesgo de padecer enfermedad CMV, se procedió a aplicar un modelo multivariante de regresión logística. Para ello, se incluyeron en el modelo aquellas variables que en el análisis univariado presentaran

significación estadística o tuvieran relevancia como variable explicativa respecto a la variable respuesta “Diagnóstico de enfermedad por CMV”. El nivel de significación estadística aplicado fue inferior al 5% (o $p < 0,05$).

RESULTADOS

Muestra

Se incluyeron 56 pacientes (Tabla 1). De ellos, 27 (48,2%) ingresaron en el hospital mientras que 29 (51,8%) fueron valorados en consultas externas por brote de EII. El 48,2%(n=27) eran varones. La mediana de edad de la muestra fue de 46 años. Aunque el 73,2% no tenía otras comorbilidades, un 7,1% tenía otras enfermedades autoinmunes. El 94,6% de los pacientes tenía el diagnóstico previo de colitis ulcerosa con una mediana de duración de la enfermedad de 33 meses. El 64,3% de las colitis se expresó de forma localizada ocasionando proctitis mientras que el 35,7% eran pancolitis.

En cuanto a la terapia previa que recibían los pacientes al brote, 46 pacientes (82,1%) tenían tratamiento con mesalazina, 5 pacientes (8,9%) con azatioprina, 2 pacientes (3,6%) con corticoides tópicos. 16 pacientes (28,6%) eran tratados con corticoides sistémicos. De ellos la mitad tomaba una dosis de prednisona inferior a 20 mg al día, mientras que el resto tomaba más de 20 mg diarios. Además, 9 pacientes (16,1%) eran considerados por el facultativo responsable como corticorresistente y 18 pacientes (32,1%) eran considerados corticodependientes. El 21,4% (12 pacientes) recibían tratamiento con fármacos anti-factor de necrosis tumoral (anti-TNF).

En cuanto a los valores analíticos en el momento del análisis de la muestra la mediana de leucocitos en sangre era de 9.300 por mm^3 y el nivel de hemoglobina media de 12,7 g/dl. Los principales marcadores inflamatorios estaban elevados siendo la mediana de la proteína C reactiva (PCR) 1.5 mg/dl y la mediana de albúmina de 3,53 g/dl.

El análisis por grupos preestablecidos demostró que el 42,9%(24 pacientes) tuvieron una PCR de CMV positiva en la biopsia de tejido colónico, mientras que en el 57,1% (32 pacientes) el resultado fue negativo. La mediana de carga viral tisular fue de 87.223 UI/ml. El análisis de inmunohistoquímica (IHQ) fue positivo en 6 pacientes (10,7%) y en ninguno de ellos se encontraron cuerpos de inclusión. Se obtuvo muestra de PCR en sangre en 24 pacientes, siendo únicamente positiva en 2 (3,6%), con una media de carga viral de 16.496 UI/ml. En cuanto a las serologías de CMV, La IgG fue positiva en 44 pacientes (78,6%) y

negativa en 4 pacientes, todos ellos en el grupo de CMV negativo; y la IgM no fue positiva en ninguno. Además, a 30 pacientes se les realizó una prueba para comprobar presencia de *Clostridioides difficile*, siendo la toxina positiva en 6 pacientes (10,7%), la mitad de ellos en coinfección con CMV.

En el análisis de las características endoscópicas, se comprobó una mediana de Escala de Mayo de 2. Cinco pacientes (8,9%) presentaron úlceras profundas. En ningún paciente se describieron lesiones ulcerosas “en sacabocados”.

El 32,1% (18 pacientes) recibió tratamiento antiviral. Ocho casos (14,3%) se trataron con ganciclovir y 10 (17,9%) con valganciclovir, con una mediana de tratamiento de 21 días. 8 de estos pacientes (44%) tuvieron una mala respuesta al tratamiento antiviral. Un paciente tuvo que ser intervenido quirúrgicamente, mientras que en 6 de ellos (10,7%) hubo necesidad de reingreso. Un paciente falleció debido a una neumonía nosocomial tras un ingreso prolongado por complicaciones del brote.

Tal y como se muestra en la tabla 1 y 2, el 33,3% de los que desarrollaron enfermedad por CMV habían recibido más de 20 mg de prednisona, mientras que ningún paciente de los que no desarrolló la enfermedad superaba esa dosis. Además, observamos que el 30% de los que desarrollaron enfermedad por CMV eran corticorresistentes frente al 6,25% de los que no desarrollaron CMV. Para ambas variables, estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

También observamos diferencias significativas ($p < 0,05$) en los valores de hemoglobina, siendo el valor medio inferior, en los pacientes que desarrollaron enfermedad por CMV. Así mismo los pacientes con valores más bajos de albúmina presentaron de forma significativa mayor incidencia de enfermedad por CMV.

Tabla 1. Características basales de los pacientes de la muestra

Variable	Población total n=56	CVM negativo n=32 (57,1%)	CMV positivo n= 24 (42,9%)	p-valor
Sexo masculino (%)	27 (48,2%)	16 (50%)	11 (45,8%)	0,79
Edad años (1r Q; 3rQ)	46 (36; 63,2)	46 (37; 61,2)	47,5 (36; 68)	0,86
Comorbilidades				0,24
Ninguna (%)	41 (73,2%)	26 (82,2%)	15 (62,5%)	
Otras enfermedades autoinmunes (%)	4 (7,1%)	1 (3,1%)	3 (12,5%)	
EPOC (%)	11 (19,6%)	5 (15,6%)	6 (25%)	
Tipo de EII				0,18
Colitis Ulcerosa(%)	53 (94,6%)	31 (96,8%)	24 (100%)	
Enfermedad de Crohn (%)	1 (1,8%)	1 (3,1%)	0	
Duración de EII (meses) (1rQ;3rQ)	33 (8,5; 85,5)	55 (12; 87,8)	12 (3,5; 84,2)	0,2
Localización de la EII				0,57
Pancolitis (%)	20 (35,7%)	10 (31,2%)	10 (41,6%)	
Proctitis (%)	36 (64,3%)	22 (68,7%)	14 (58,3%)	
Escala Mayo endoscópica (1rQ; 3rQ)	2 (2; 3)	2 (2; 3)	2 (2; 3)	0,69
Lesiones ulcerosas en sacabocados (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1
Lesiones ulcerosas profundas (%)	5 (8,9%)	2 (6,2%)	3 (12,5%)	0,64
Tratamiento previo del paciente				
Mesalazina (%)	46 (82,1%)	25 (78,1%)	21 (87,5%)	0,49
Azatioprina (%)	5 (8,9%)	2 (6,2%)	3 (12,5%)	0,64
Corticoides tópicos (%)	2 (3,6%)	1 (3,1%)	1 (4,1)	1
Corticoides sistémicos <20 mg Prednisona (%)	8 (14,3%)	6 (18,7%)	2 (8,3%)	<0,001

>=20 mg Prednisona (%)	8 (14,3%)	0 (0%)	8 (33,3%)	
Anti-TNF (%)	12 (21,4%)	6 (18,7%)	6 (25%)	0,74
Ciclosporina (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1
Vedolizumab (%)	5 (8,9%)	2 (6,2%)	3 (12,5%)	0,64
Ustekinumab (%)	2 (3,6%)	1 (3,1%)	1 (4,1%)	1
Tofacitinib (%)	1 (1,8%)	0 (%)	1 (4,1%)	0,43
Metotrexato (%)	2 (3,6%)	1 (3,1%)	1 (4,1%)	1
Paciente corticorresistente (%)	9 (16,1%)	2 (6,2%)	7 (29,1%)	0,03
Paciente corticodependiente(%)	18 (32,1%)	10 (31,2%)	8 (33,3%)	1

Tabla 2: Principales características analíticas y relativas a la enfermedad por CMV

Variable	Población total n=56	CMV negativo n=32 (57,1%)	CMV positivo n= 24 (42,9%)	p- valor
Leucocitos mm ³ (1rQ; 3rQ)	9.300 (7.550; 11.450)	9.450 (7.575, 11.250)	8.000 (7.000, 11.400)	0,4
Hemoglobina g/dl (DS)	12,7 (±1,72)	13,2 (±1,46)	12 (±1,78)	0,01
Proteína C Reactiva sangre (mg/dl) (1rQ; 3rQ)	1,5 (0,4; 4,4)	1,1 (0,2; 3,5)	2,4 (0,5; 5,5)	0,27
Albúmina g/dl (1rQ; 3rQ)	3,5 (3,1; 3,9)	3,6 (3,3; 4,1)	3,3 (3; 3,6)	0,02
Serología IgG CMV (%)	44 (78,6%)	22 (84,6%)	22 (95,6%)	0,35
Serología IgM CMV (%)	0 (0%)	0 (%)	0 (%)	1

Carga viral en tejido UI/ml (1rQ; 3rQ)	87.223(16.290; 270.893)	NA	87.223 (16.290; 270.893)	
PCR CMV suero (%)	2 (3,6%)	NA	2 (8,3%)	
Carga viral suero (DS)	16.496 (±15.581)	NA	16.496 (±15.581)	
Presencia de <i>Clostridioides difficile</i> (%)	6 (10,7%)	3 (14,2%)	3 (33,3%)	0,3
IHQ (%)	6 (10,7%)	NA	6 (25%)	
Tratamiento antiviral (%)	18 (32,1%)	NA	18 (75%)	
Tipo de tratamiento antiviral				
Ganciclovir (%)	8 (14,3%)	NA	8 (44,4%)	
Valganciclovir (%)	10 (17,9%)		10 (55,5%)	
Días de tratamiento (1rQ; 3rQ)	21 (10,5; 21)	NA	21 (10,5; 21)	
Mala respuesta al tratamiento antiviral (%)	18 (33,3%)	NA	8 (33,3%)	
Necesidad de cirugía (%)	1 (1,8%)	1 (3,1%)	0 (0%)	1
Éxito (%)	1 (1,8%)	0 (0%)	1 (4,1%)	0,43
Reingreso (%)	6 (10,7%)	2 (6,2%)	4 (16,6%)	0,39

Abreviaturas : CMV: citomegalovirus; IHQ: inmunohistoquímica; PCR: reacción en cadena de la polimerasa. NA: no aplicable

Los datos de la tabla 2 son referidos a toda la población del estudio (n= 56), con un análisis de los pacientes según positividad o negatividad de PCR CMV.

En el análisis de regresión logística multivariante (tabla 3), desarrollar enfermedad por CMV es 5,77 veces más frecuente ($p=0,078$, IC95% 0,96-55,6) entre los pacientes corticorresistentes. Así mismo tener unos valores de hemoglobina más bajos aumentan el riesgo de enfermedad por CMV en 1,64 veces (OR de valores altos de Hb 0,61, $p=0,024$, IC95% 0,38-0,91).

Tabla 3. Regresión logística multivariante

Variable	OR	95 % IC	p-valor
Paciente corticorresistente			0,078
No	-	-	
Si	5,77	0,96- 55,6	
Hemoglobina	0,61	0,38-0,91	0,024

DISCUSIÓN

Entre los pacientes con EII que han ingresado por brote o han sido valorados en consulta en el Hospital de San Juan entre 2018 y 2022, y a los que se les ha realizado una colonoscopia, se diagnosticaron 24 pacientes con enfermedad por CMV (basado en la clínica, positividad de PCR en biopsia de colon o IHQ positiva). Resulta ello, por lo tanto, de una prevalencia de colitis por CMV del 42,9%.

En la tabla 4 se analizan los datos relativos a diferentes series publicadas en la literatura. Comparando con estos datos, la prevalencia de nuestro medio está por encima de lo descrito que oscila entre un 10 y un 30% (10)

Tabla 4. Estudios publicados

Autores	Nº pacientes	Prevalencia CMV	Tipo de estudio	Método diagnóstico
Gauss et al. (2015), (28)	80 (21 positivos)	26,2%	Cohorte retrospectiva, unicéntrico	PCR CMV colon, H-E, antigenemia pp65 o PCR sangre
Nowacki et al. (2018) (7)	239 (34 positivos)	14,2%	Casos y controles, multicéntrico	PCR CMV colon o sangre/IHQ
Kochan et al. (2021) (1)	141 (88 positivos)	62,4%	Casos y controles, unicéntrico	PCR CMV colon
Thörn et al. (2016) (4)	101 (12 positivos)	11,8%	Casos y controles, unicéntrico	PCR CMV colon, plasma y heces
Shao-Rong Mok et al. (2021) (31)	91 (20 positivos)	21,9%	Descriptivo retrospectivo, unicéntrico	PCR CMV colon
Cohen et al. (2022) (20)	206 (13 positivos)	6,3%	Observacional retrospectivo, unicéntrico	PCR CMV colon, plasma e IHQ
Hissong et al. (2019) (32)	298 (13 positivos)	4,3%	Cohorte retrospectiva, unicéntrico	IHQ
Kredel et al. (2018) (19)	109 pacientes (13 positivos)	11,9%	Descriptivo retrospectivo, unicéntrico	PCR CMV e IHQ colon, PCR CMV sangre, antigenemia pp65
Zagorowicz et al. (2016) (26)	95 (33 positivos)	34,7%	Descriptivo retrospectivo, unicéntrico	PCR CMV sangre, IHQ
Lee et al. (2016) (23)	149 (50 positivos)	33,5%	Descriptivo retrospectivo, unicéntrico	IHQ o H-E
Wang et al. (2022) (16)	287 (99 positivos)	34,4%	Casos y controles, unicéntrico	PCR CMV sangre y colon
Riaño et al (2023)	56 pacientes (24 positivos)	42,8%	Casos y controles, unicéntrico	PCR CMV colon e IHQ

Abreviaturas: PCR CMV: Reacción en cadena de la polimerasa para citomegalovirus; IHQ: Inmunohistoquímica; H-E: hematoxilina-eosina

La evaluación histopatológica de las muestras de colitis es el gold standard diagnóstico de la enfermedad por CMV. La IHQ posee una sensibilidad superior a la tinción con Hematoxilina-eosina (30%) para el diagnóstico de infección por CMV en la EII, no existiendo buena concordancia entre ambas técnicas histológicas. La presencia de >5 células positivas por IHQ por 2 mm de tejido es significativamente más alto en pacientes con enfermedad cortico-refractaria (11). Pacientes con > 10 células positivas por IHQ por

sección tienen un riesgo elevado de colectomía (12). Sin embargo, en la práctica clínica su análisis presenta dificultades técnicas. Esta técnica posee una alta especificidad, pero su sensibilidad varía ampliamente (10-87%) dependiendo del número de biopsias analizadas y del grado de experiencia del patólogo. Por ello, se han investigado otras técnicas que ayuden a precisar su diagnóstico.

En muchos estudios (tabla 5), utilizan indistintamente la definición de infección por CMV y de enfermedad intestinal por CMV. Este hecho dificulta comparar datos de diferentes trabajos. Uno de los puntos a debate son los diferentes métodos diagnósticos utilizados en los diferentes análisis ya que ello puede influir en los resultados de prevalencia.

Una encuesta holandesa realizada a gastroenterólogos en 2022 (13), reflejó que los métodos diagnósticos más utilizados eran la histología de la biopsia colónica (88%), PCR de CMV en tejido (43%), PCR CMV en suero (60%), serología de CMV (25%) y PCR CMV fecal (4%).

Algunos estudios basados en PCR de CMV en heces (14), tienen una sensibilidad de 67-83% y una especificidad de 93-96%, comparado con la PCR de biopsia colónica, sin embargo, la utilidad clínica de esta prueba está poco estudiada y no son estudios en pacientes con EII (15)

Algunos de los estudios que reportan mayores prevalencias usan la PCR en suero como diagnóstico. Según Wang et al.(16) compararon la PCR en tejido colónico y en suero y encontraron una prevalencia de CMV de 34,5% con PCR tisular. Además, la prevalencia parece aumentar en reacción a la gravedad de la enfermedad de base. (3,3% enfermedad leve, 27% enfermedad moderada y 70,4 % enfermedad grave). En cambio, utilizando PCR de CMV en sangre periférica la prevalencia fue más baja (0% en enfermedad leve, 5% en enfermedad moderada y 15,3% en grave). Los autores concluyen que la sensibilidad de la PCR de CMV en sangre periférica es muy baja (20,2 %) para ser utilizada como único medio diagnóstico. Este hecho es similar a lo encontrado en nuestra serie.

Un reciente metaanálisis (17) de 9 estudios observacionales para examinar la validez de las pruebas en sangre para la predicción de la reactivación de la colitis CMV (5 estudios utilizan la antigenemia pp65 y 4 estudios la PCR de CMV en sangre) demostró que la determinación de CMV en plasma podría no ser útil en pacientes con EII como test diagnóstico. Según este metaanálisis, la PCR en sangre tiene una media de sensibilidad del 60% y una media de especificidad del 100%. La antigenemia pp65 una media de sensibilidad

de 39,7% y una media de especificidad de 90,7% En cambio, los métodos de diagnóstico centrados en muestras de colon mejoran la rentabilidad diagnóstica. En este metaanálisis la sensibilidad de la IHQ fue de 78,6% mientras que su especificidad fue de 86%. Para la técnica PCR de CMV en tejido de colon la sensibilidad fue de 39,6% aunque especificidad fue de 100%. Por ello señalan que a pesar de que algunas técnicas tengan baja sensibilidad, poseen una alta especificidad y un razonablemente elevado valor predictivo positivo sugiriendo que un test positivo podría evitar una prueba invasiva como la colonoscopia.

Según un artículo de revisión publicado en 2020 (18) la prevalencia de viremia (PCR >137 UI/ml) entre los pacientes con colitis por CMV es solo del 30%. No obstante, con un valor de corte superior (>1.150 copias/ml) la especificidad aumenta hasta un 78,9%. Otro estudio (19) también estima un punto de corte superior a 1.000 copias/ml de CMV en sangre para establecer el diagnóstico con más seguridad, aunque establecen criterios clínicos para aumentar el VPP, como síntomas moderados-severos, ausencia de leucocitosis y resistencia a corticoides.

Sin embargo, en otro estudio reciente (20), que incluyó 206 pacientes, en los que sólo 13 de ellos tenían histología positiva para CMV, el 84,6% de las colitis confirmadas por histología tenían PCR en suero positiva. La mediana de PCR en suero en las colitis confirmadas fue de 745UI/ml . Los análisis de sensibilidad mediante curva ROC demostraron que un valor de 259 UI/ml demostraba el punto de mayor sensibilidad (77%) y especificidad(99%) . Un valor de 200 UI/ml aseguraba un valor predictivo positivo del 76,9%, mientras que las muestras inferiores a 200 UI/ml presentaban un valor predictivo negativo superior al 99%. Los autores concluyen que la PCR de CMV en suero posee una buena sensibilidad y especificidad para colitis por CMV, así como un excelente VPN, por lo que podría ser una prueba inicial hasta obtener la PCR en tejido. En nuestro estudio, la mediana de carga viral en tejido fue de 87.223UI/ml mientras que la carga viral media en plasma fue de 16.496 UI/ml.

Factores de riesgo

En cuanto a los factores de riesgo de desarrollar enfermedad por CMV, en nuestro estudio encontramos que los pacientes corticorresistentes tienen un riesgo de 5,77 veces mayor. Estos resultados están en consonancia con la literatura previamente publicada. Según una revisión bibliográfica publicada en 2019 (21) los pacientes con CU resistentes a corticoides o a varias líneas de inmunosupresoras tienen mayor riesgo de CMV. Además, las

ratios de cirugía en estos pacientes parece que se reducen con el tratamiento antiviral, lo que sugiere la importancia clínica del CMV gastrointestinal. Sin embargo, los corticoides son un factor de riesgo independiente que no ha sido bien establecido todavía. Roblin et al (3), demostraron que la PCR de CMV en tejido fue predictor de refractariedad a corticoides en pacientes que no habían tomado corticoides previamente.

Según una revisión publicada en 2022 por Gilmore et al.(22), en un metaanálisis (8) se vio que los corticoides (OR 2,05; IC95% 1,40-2,99) y las tiopurinas (OR 1,56; IC 95% 1,01-2,39), se asociaban con esta reactivación, no así los anti TNF (OR 1,44, IC 95% 0,93-2,24). Aunque Nowacki et al.(7) encontraron como predictores de enfermedad independientes una dosis de corticoides equivalentes a >de 20 mg Prednisona (OR 2,43, IC95% 1,44-4,03) y tratamiento con anti-TNF alfa (OR 11,13, IC95% 3,31-37,44) y la escala de Mayo (OR 1,37, IC95% 1,09-1,72). En esta línea, el estudio de Lee et al.(23) reveló que el uso reciente de corticoides (OR 3,3) y una Escala de Mayo más alta (OR 1,59) eran factores de riesgo para la colitis por CMV.

Según Hendler et al. (6) mientras que la prevalencia de CMV entre las CU aumentó de 1998 a 2005, no lo hizo significativamente después de 2006, año en el que se aprobó el tratamiento anti TNF con Infliximab para la CU. En comparación con otros inmunosupresores, agentes anti TNF no se relacionan con aumento del riesgo de CMV según estos autores.

Hay evidencia emergente que sugiere que el inhibidor selectivo de la integrina vedolizumab tiene también alto riesgo de desarrollar enfermedad por CMV en comparación con Infliximab (HR 2,3, IC 95% 0,5-9,3) (24) con una reactivación clínica y endoscópicamente más severa; sin embargo, se trata de un estudio de sólo 33 pacientes, por lo que habrá que esperar a tener más estudios publicados.

Un metaanálisis (25) concluye que los pacientes con colitis aguda severa y CMV concurrente tienen con más frecuencia refractariedad a corticoides, con un incremento en la resistencia desde el 30% en el grupo CMV negativo hasta el 52% en el grupo de CMV positivo (OR 3,63, 95% CI = 1,99-6,62, $p < 0,0001$).

En nuestra serie los pacientes que presentaban unos niveles más bajos de hemoglobina presentaban un riesgo más elevado de desarrollar colitis por CMV (OR 1,64). En este sentido Zagorowicz et al (26) también encontraron que el grupo con IHQ positiva

tenía unos niveles más bajos de hemoglobina (media de 11 frente a 12 g/dl, $p=0.028$) y de albúmina (mediana 29,5 vs 33,1 g/dl, $p=0,038$).

Otros factores vinculados al riesgo más elevado de desarrollar CMV descritos y que no hemos encontrado en nuestra serie son: la localización de la enfermedad (27) (afectación de colitis ulcerosa proximal al ángulo esplénico y la duración de la enfermedad (8, 28), una duración inferior a 5 años aumenta el riesgo; (OR 7,69; IC 95% 1,80–45,41, $P=0,011$) y tener más de 30 años también aumenta considerablemente el riesgo (OR 14,29; CI 95% 2,89–118,57, $P= 0,004$).

Tratamiento antiviral

Las guías de práctica clínica en general no efectúan recomendaciones claras sobre cómo interpretar resultados positivos, a quién y por cuánto tiempo tratar, así como cómo manejar las terapias inmunosupresoras durante ese periodo (10).

En nuestro estudio recibieron terapia antiviral 18 de los 24 pacientes con CMV positivo; 8 con valganciclovir y 8 con ganciclovir, con una mediana de 21 días de tratamiento. En un estudio japonés prospectivo, se investigó la presencia de ADN del CMV en el colon en 30 pacientes con CU refractaria a terapia inmunosupresora. Diecisiete (57%) de los pacientes tenían biopsias colónicas positivas para CMV. Doce de estos pacientes recibieron terapia antiviral y diez de los pacientes alcanzaron la remisión (29). En el estudio de Kochan et al.(1) el tratamiento antiviral fue administrado a un tercio de los pacientes con infección por CMV, pero sólo la mitad de ellos obtuvieron remisión únicamente con terapia antiviral. Además, algunos pacientes que no respondían a tratamiento antiviral con altas cargas de CMV, sí que respondieron a tratamiento inmunosupresor. La mediana de carga viral tisular del grupo que recibió tratamiento antiviral fue de 124.381 IU/ml (RIC: 19.309–412.335), en comparación con el grupo que no recibió tratamiento antiviral que era de 6.292 IU/ml (RIC: 997–71.154). Entre los que recibieron tratamiento antiviral obtuvieron remisión 47.1%, mientras que los que recibieron tratamiento inmunosupresor remitieron el 94,4%. Los autores concluyen que, si la respuesta a tratamiento antiviral no es satisfactoria en menos de 5 días, se debe iniciar terapia inmunosupresora sin retraso.

Un metaanálisis (30) demuestra que cuanto más alta es la carga viral, mayor es el riesgo de colectomía, apoyando el beneficio de la terapia antiviral en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, el límite exacto para determinar que pacientes se beneficiarían de

terapia antiviral no está todavía establecido, por lo que se deben considerar en futuros estudios prospectivos.

LIMITACIONES

Se trata de un estudio retrospectivo, con las limitaciones y sesgos de este tipo de estudios como la ausencia de información de algunas variables (pérdida de datos derivado de las historias clínicas incompletas). No obstante, en nuestra serie esta ausencia de datos se ha visto limitada a 12 pacientes (4 entre los positivos y 8 entre los negativos), relativos principalmente a datos de valores analíticos de pacientes con brotes más leves atendidos en consultas externas.

El pequeño tamaño muestral se debe fundamentalmente a que se trata de una enfermedad poco prevalente, aunque ha sido similar a las muestras de los estudios publicados hasta la fecha.

RECOMENDACIONES A FUTUROS TRABAJOS

Como hemos objetivado, este proceso tiene una gran importancia clínica, es por ello que consideramos que este estudio puede servir de guía para realizar más estudios prospectivos con una muestra mayor.

Es nuestro propósito realizar una fase prospectiva del estudio en el que se analizarán los casos diagnosticados de enfermedad por CMV en pacientes ingresados o valorados en consultas externas por brote de EII con toma de muestras para CMV en suero (PCR), tejido intestinal (PCR) y análisis histológico de lesiones compatibles con afectación por CMV con objeto de buscar una correlación de todas las muestras y la presentación clínica (gravedad), hallazgos endoscópicos y factores de riesgo y evolución clínica con el tratamiento recibido.

CONCLUSIONES

- En nuestro estudio hemos encontrado una prevalencia de colitis por CMV diagnosticada por métodos moleculares en pacientes con brote activo de EII del 42,9%, por encima de lo descrito en la literatura existente.
- Los pacientes corticorresistentes y los que tienen una hemoglobina más baja son pacientes con más riesgo de desarrollar colitis por CMV en EII.
- Se necesitan más estudios prospectivos y con un mayor tamaño muestral para estandarizar mejor la metodología diagnóstica e identificar qué pacientes son los candidatos a terapia antiviral.

Bibliografía:

1. Kochan K, Keskin EB, Seven G, Bas S, Kiremitci S, Gecer M, et al. Effects of tissue cytomegalovirus quantitative polymerase chain reaction in the management of ulcerative colitis flare-ups: Should we wave aside? *Arab J Gastroenterol* [Internet]. 2021;22(4):297–304.
2. Garrido E, Carrera E, Manzano R, Lopez-Sanroman A. Clinical significance of cytomegalovirus infection in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2013;19(1):17–25.
3. Roblin X, Pillet S, Oussalah A, Berthelot P, Del Tedesco E, Phelip JM, et al. Cytomegalovirus load in inflamed intestinal tissue is predictive of resistance to immunosuppressive therapy in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(11):2001–8.
4. Thörn M, Rorsman F, Rönnblom A, Sangfelt P, Wanders A, Eriksson BM, et al. Active cytomegalovirus infection diagnosed by real-time PCR in patients with inflammatory bowel disease: a prospective, controlled observational study*. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51(9):1075–80.
5. 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(12):1516–21.
6. Hendler SA, Barber GE, Okafor PN, Chang MS, Limsui D, Limketkai BN. Cytomegalovirus infection is associated with worse outcomes in inflammatory bowel disease hospitalizations nationwide. *Int J Colorectal Dis*. 2020;35(5):897–903.
7. Nowacki TM, Bettenworth D, Meister T, Heidemann J, Lenze F, Schmidt HH, et al. Novel score predicts risk for cytomegalovirus infection in ulcerative colitis. *J Clin Virol* [Internet]. 2018;105:103–8.
8. Shukla T, Singh S, Tandon P, McCurdy JD. Corticosteroids and Thiopurines, but Not Tumor Necrosis Factor Antagonists, are Associated with Cytomegalovirus Reactivation in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(5):394–401.
9. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med*. 1987 ;317(26):1625-9
10. Kucharzik T, Ellul P, Greuter T, Rahier JF, Verstockt B, Abreu C, et al. ECCO Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohn's Colitis*. 2021;15(6):879–913.
11. Jung KH, Jung J, Kim MJ, Chong YP, Lee SO, Choi SH, et al. Optimal duration of antiviral treatment in patients with gastrointestinal cytomegalovirus disease at a low and high risk of relapse. *Med (United States)*. 2022;101(1):E28359.
12. Kuwabara A, Okamoto H, Suda T, Ajioka Y, Hatakeyama K. Clinicopathologic characteristics of clinically relevant cytomegalovirus infection in inflammatory bowel

- disease. *J Gastroenterol*. 2007;42(10):823–9
13. Goetgebuer RL, van der Woude CJ, Bakker L, van der Eijk AA, de Ridder L, de Vries AC. The diagnosis and management of CMV colitis in IBD patients shows high practice variation: a national survey among gastroenterologists. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2022;57(11):1321–6.
 14. Prachasitthisak N, Tanpowpong P, Lertudomphonwanit C, Treepongkaruna S, Boonsathorn S, Angkathunyakul N, et al. Short article: Stool cytomegalovirus polymerase chain reaction for the diagnosis of cytomegalovirus-related gastrointestinal disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29(9):1059–63
 15. Gu J, Ji H, Liu T, Chen C, Zhao S, Cao Y, et al. Detection of cytomegalovirus (CMV) by digital PCR in stool samples for the non-invasive diagnosis of CMV gastroenteritis. *Virol J* [Internet]. 2022;19(1):1–10.
 16. Wang W, Chen X, Pan J, Zhang X, Zhang L. Epstein–Barr Virus and Human Cytomegalovirus Infection in Intestinal Mucosa of Chinese Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Front Microbiol*. 2022;13(May).
 17. Tandon P, James P, Cordeiro E, Mallick R, Shukla T, McCurdy JD. Diagnostic Accuracy of Blood-Based Tests and Histopathology for Cytomegalovirus Reactivation in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(4):551–60
 18. Mourad FH, Hashash JG, Kariyawasam VC, Leong RW. Ulcerative colitis and cytomegalovirus infection: From A to Z. *J Crohn’s Colitis*. 2020;14(8):1162–71.
 19. Kredel LI, Mundt P, van Riesen L, Jöhrens K, Hofmann J, Loddenkemper C, et al. Accuracy of diagnostic tests and a new algorithm for diagnosing cytomegalovirus colitis in inflammatory bowel diseases: a diagnostic study. *Int J Colorectal Dis*. 2019;34(2):229–37.
 20. Cohen NA, Zafer M, Setia N, Anderson MJ, Sakuraba A, Dalal S, et al. Serum Cytomegalovirus Polymerase Chain Reaction Test Is a Valuable Negative Predictor of Infection in Acute Severe Ulcerative Colitis. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2023;68(3):897–901.
 21. Fakhreddine AY, Frenette CT, Konijeti GG. A practical review of cytomegalovirus in gastroenterology and hepatology. *Gastroenterol Res Pract*. 2019;2019.
 22. Gilmore RB, Taylor KM, Morrissey CO, Gardiner BJ. Cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: a clinical approach. *Intern Med J*. 2022;52(3):365–8.
 23. Lee HS, Park SH, Kim SH, Kim J, Choi J, Lee HJ, et al. Risk factors and clinical outcomes associated with cytomegalovirus colitis in patients with acute severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(4):912–8.
 24. Hommel C, Roblin X, Bricet L, Bihin B, Pillet S, Rahier J-F. P579 Risk of CMV reactivation in UC patients with previous history of CMV infection following infliximab or vedolizumab treatments. *J Crohns Colitis*. 2018; 12: 400
 25. Lv YL, Han FF, Jia YJ, Wan ZR, Gong LL, Liu H, et al. Is cytomegalovirus infection related to inflammatory bowel disease, especially steroid-resistant inflammatory bowel disease? A meta-analysis. *Infect Drug Resist*. 2017;10:511–9.

26. Zagórowicz E, Bugajski M, Wieszczy P, Pietrzak A, Magdziak A, Mróz A. Cytomegalovirus infection in ulcerative colitis is related to severe inflammation and a high count of cytomegalovirus-positive cells in biopsy is a risk factor for colectomy. *J Crohn's Colitis*. 2016;10(10):1205–11
27. Jones A, McCurdy JD, Loftus E V., Bruining DH, Enders FT, Killian JM, et al. Effects of antiviral therapy for patients with inflammatory bowel disease and a positive intestinal biopsy for cytomegalovirus. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2015;13(5):949–55.
28. Gauss A, Rosenstiel S, Schnitzler P, Hinz U, Rehlen T, Kadmon M, et al. Intestinal cytomegalovirus infection in patients hospitalized for exacerbation of inflammatory bowel disease: A 10-year tertiary referral center experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27(6):712–20.
29. 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(12):1516–21.
30. Shukla T, Singh S, Loftus E V., Bruining DH, McCurdy JD. Antiviral therapy in steroid-refractory ulcerative colitis with cytomegalovirus: Systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(11):2718–25.
31. Mok JS, Tan B, Goh EJ, et al. The role cytomegalovirus detection in active inflammatory bowel disease. *Gut* 2021;70:A143
32. Hissong E, Chen Z, Yantiss RK. Cytomegalovirus reactivation in inflammatory bowel disease: an uncommon occurrence related to corticosteroid dependence. *Mod Pathol*. 2019 Jul;32(8):1210-1216