



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

TITULO DE TESIS

**“ASOCIACIÓN DE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICA CON CARGAS VIRALES EN
LA INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS CONGÉNITO”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA

PRESENTA:

DR. ERNESTO RAFAEL RIVERA MACÍAS

TUTOR DE TESIS:

DRA. PATRICIA SALTIGERAL SIMENTAL

CIUDAD DE MEXICO 2019.





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



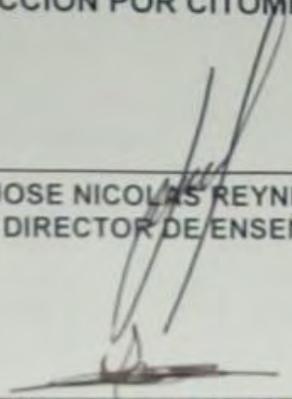
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

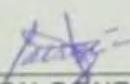
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

"ASOCIACIÓN DE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICA CON CARGAS
VIRALES EN LA INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS CONGÉNITO"

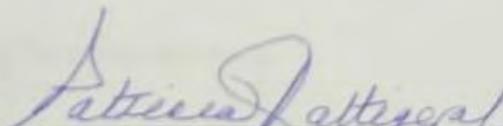


DR. JOSE NICOLÁS REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

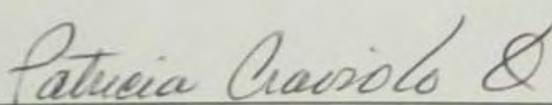
DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



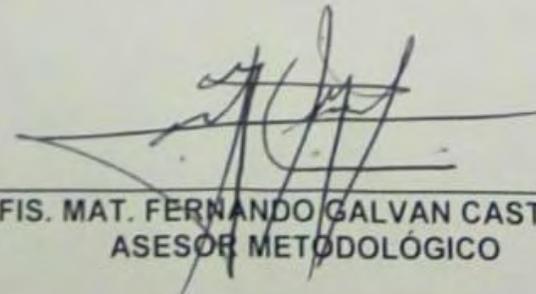
DR. NAPOLEÓN GONZÁLEZ SALDAÑA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE INFECTOLOGÍA



DRA. PATRICIA SALTIGERAL SIMENTAL
TUTOR DE TESIS



DRA. PATRICIA DEL CARMEN CRAVIOTO QUINTANA
ASESOR METODOLÓGICO



FIS. MAT. FERNANDO GALVAN CASTILLO
ASESOR METODOLÓGICO

INDICE

I.	Antecedentes	3
II.	Planteamiento del problema	13
III.	Justificación	14
IV.	Objetivos	15
V.	Material y método	16
VI.	Operacionalización de variables	17
VII.	Tamaño de la muestra	20
VIII.	Análisis estadístico	21
IX.	Consideraciones éticas	22
X.	Resultados	23
XI.	Discusión	26
XII.	Conclusiones	28
XIII.	Limitaciones y Recomendaciones	29
XIV.	Bibliografía	31
XV.	Anexos	33
XVI.	Cronograma	35

ATECEDENTES

La infección por el citomegalovirus (CMV) es la principal causa de infección congénita en el ámbito mundial.¹ La principal secuela es la sordera neurosensorial, que es bilateral en dos tercios de los niños y puede ser progresiva en un 30–80%². En niños con infección congénita por CMV sintomática, la evidencia de infección diseminada con o sin la presencia de compromiso neurológico al nacer es un dato predictivo para el desarrollo de la pérdida auditiva³.

GENERALIDADES

En 1929, Cole y Kuttner, mucho antes de identificar el agente causal, observaron que las glándulas salivales de los conejillos de indias adultos eran infecciosas para los animales más jóvenes, por lo que lo llamaron virus de la glándula salival. Con base en los cambios celulares observados en los tejidos de los pacientes afectados por esta infección, también se le llamó enfermedad por inclusión citomegálica (EIC).

El CMV humano también conocido como herpes humano 5, es miembro de la familia *Herpesviridae* subfamilia *Betaherpesvirinae*. El genoma viral contiene una cadena doble de DNA y entre 196,000 a 240,000 pares de base que codifican al menos 166 proteínas⁴. El nombre deriva de su particularidad de producir células grandes con inclusiones características en el núcleo celular de los tejidos infectados. La transmisión del virus requiere contacto íntimo entre el individuo susceptible y otro que este eliminando el virus por secreciones orofaríngeas, genitales u orina⁵, además puede haber transmisión vertical (antes, durante y después del nacimiento) al igual que por transfusiones sanguíneas o en trasplantes de órganos o células madre hematopoyéticas⁴.

Se desconoce el período de incubación de las infecciones por CMV transmitidas horizontalmente. La infección generalmente se manifiesta 3 a 12 semanas después de las transfusiones de sangre y entre uno y cuatro meses después del trasplante de órganos. Los modelos experimentales han relacionado las variaciones en el período de incubación con el tamaño del inóculo del virus y la vía de infección⁴.

En la infección congénita la gran mayoría de casos se produce tras una primoinfección materna durante el embarazo. En más de la mitad de estos niños y en un 7% de los que nacen sin síntomas se desarrollan secuelas permanentes, especialmente hipoacusia neurosensorial⁶.

EPIDEMIOLOGÍA

A nivel mundial el porcentaje de recién nacidos infectados varía entre un 0,3% a un 2,4%⁶. En México un estudio realizado en San Luis Potosí (SLP) confirmó la infección por CMV en 0.89% de los recién nacidos evaluados¹. La primoinfección durante el embarazo ocurre entre el 1 y el 4% de las gestantes seronegativas.

El mayor factor de riesgo para la transmisión del CMV en mujeres en edad reproductiva es la exposición a la orina y la saliva de niños pequeños. Los niños que asisten a guarderías representan una reserva importante de CMV. Se postula que la infección materna por CMV podría prevenirse durante el embarazo mediante educación y cambios de conducta; sin embargo, se detectan muchos fallos ya que la mayoría de mujeres no han oído hablar del CMV, los obstetras generalmente no hablan de prevención con sus pacientes, y estas oportunidades se pierden. La falta de conciencia en salud pública sobre el CMV es una barrera importante para el control de la enfermedad.⁷ Después del periodo de la infección congénita se produce una meseta hasta la adolescencia, momento en el que aumenta nuevamente con el inicio de las relaciones sexuales. Posteriormente hay un ascenso marcado, especialmente en mujeres con bajo nivel socioeconómico y con hijos en edad preescolar⁸.

FISIOPATOLOGÍA INFECCIÓN CONGÉNITA

La infección congénita por CMV generalmente se produce tras una primoinfección materna durante el embarazo, lo que ocurre entre el 1 y el 4% de las gestantes seronegativas. En este caso, el 40% de los fetos se infecta y un 10% presenta síntomas al nacimiento⁸, y de las mujeres embarazadas que tienen una infección recurrente

(reactivación del virus en latencia o una infección con una cepa diferente de CMV) se produce entre 1,1-1,7% (promedio 1,4%) de los casos⁹.

La replicación del virus se lleva a cabo en el citotrofoblasto de la placenta, ocasionando la liberación de factores que alteran el desarrollo placentario normal y su diferenciación celular¹⁰. Se produce el descenso de la expresión de integrinas $\alpha 1\beta 1$ y de metaloproteinasa 9 (MMP-9), que son necesarias para la invasión placentaria. Esta alteración de la invasión placentaria aumenta el riesgo de presentar un aborto espontáneo. Se produce además un aumento del depósito de colágeno en las células endoteliales infectadas mediante la activación del TGF- β , produciendo una reducción del flujo en los vasos útero-placentarios¹¹. La hipoxia prolongada secundaria a la infección, la inflamación y la fibrosis a nivel placentario aumenta la proliferación de las vellosidades coriales. Como consecuencia de estos cambios, al comparar la placenta de gestantes con una infección primaria por CMV frente a gestantes no infectadas, se encuentra un marcado engrosamiento placentario. Se cree que gran parte del daño fetal producido por el CMV se ocasiona por estas alteraciones placentarias.

El CMV presenta un alto tropismo por las células del SNC fetal. La invasión de las células neurales fetales modifica su capacidad de autorenovación y su diferenciación normal además de la migración de los neuroblastos, que son fundamentales para la formación de las estructuras y desarrollo de las funciones normales del SNC. En la afectación del SNC fetal, se van a ver implicados diferentes tipos celulares: Los astrocitos humanos es donde se ha demostrado replicación viral¹². Los precursores de las células neuronales se localizan principalmente en la zona subventricular y en la zona subgranular del hipocampo y tienen la capacidad de migrar, proliferar y diferenciarse en neuronas, astrocitos y oligodendrocitos. El CMV infecta preferentemente las células del área ventricular o subventricular y podría existir la posibilidad de que infecte a las células precursoras de esas áreas¹². Varios estudios han demostrado que el CMV es capaz de replicarse en las células precursoras neurales. Esta infección inhibe su diferenciación en neuronas y astrocitos, y también se altera su proliferación mediante cambios en el ciclo celular. La infección de las células precursoras neurales no sólo afecta el desarrollo prenatal, sino que también se ve

afectado el desarrollo postnatal del SNC. Todo ello va a ocasionar la lisis de los progenitores neuronales en el área gris subventricular, con vasculitis, destrucción de los vasos de soporte y un cuadro de meningoencefalitis. La extravasación de sangre por afectación microvascular genera las características calcificaciones periventriculares que aparecen en algunos pacientes. Las neuronas diferenciadas o maduras, tienen una sensibilidad mucho menor a la infección por el CMV, ya que poseen mecanismos de inhibición de la replicación viral. Este hecho explica, en parte, el bajo riesgo de afectación del SNC en pacientes inmunocompetentes en la infección postnatal o la menor afectación del SNC del feto durante las últimas semanas del embarazo. La apoptosis es el mecanismo por el cual las células dañadas o infectadas son eliminadas de los tejidos mediante un proceso de autodestrucción.

El oído es también uno de los órganos más afectados en infección congénita por CMV que varía desde hipoacusia hasta sordera y está relacionada con la anatomía del oído interno. El conocimiento de la fisiopatología de la hipoacusia en la infección congénita por CMV es aún muy limitado. Este hecho se debe los escasos estudios histopatológicos que se han realizado en fetos y recién nacidos hasta la fecha. En los fetos estudiados, es frecuente encontrar afectación de la estría vascular, una estructura fundamental para mantener la homeostasis eléctrica en la endolinfa¹³. La infección fetal por el CMV destruye los canales iónicos de la estría vascular. La alteración iónica y eléctrica que se produce hace que las células ciliadas del órgano de Corti no se activen correctamente y no transmitan la señal y además se produce una degeneración de las mismas. También se encuentran células infectadas con CMV en la membrana de Reissner, que forma parte de la escala vestibular, y se produce un desequilibrio iónico y eléctrico entre la endolinfa y la perilinfa¹³. Se han encontrado linfocitos CD8 activados que participan del proceso inflamatorio y que son capaces de producir un daño directo a las células ciliadas, ocasionando la pérdida de células del neuroepitelio y llegando incluso a la fibrosis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica de la infección en el recién nacido es variable, puede ser asintomático o presentar sintomatología preferentemente neurosensorial cuya intensidad y gravedad van a depender principalmente del momento de la gestación en que tiene lugar la transmisión.¹⁴

La infección por CMV ocurre en aproximadamente el 1% de los recién nacidos vivos, de estos un 90% son asintomáticos al nacimiento y sólo 10% son sintomáticos, 5% de los cuales tienen enfermedad clásica o típica y 5% presentan un infección atípica.

Las afecciones son diversas y se caracterizan por involucro multiorgánico, en particular de los sistemas reticuloendotelial y sistema nervioso central. Las alteraciones que se observan con mayor frecuencia son ictericia, petequias, hepatoesplenomegalia y microcefalia. La infección prenatal mas grave es la que compromete el sistema nerviso central y se evidencia por microcefalia, con o sin calcificaciones cerebrales, es menos común la coriorretinitis. La neumonitis, aunque es una manifestación clínica común en pacientes con trasplantes, en recién nacidos con infección perinatal es muy rara.

Los hallazgos de laboratorio que se presentan son: se encuentra elevación de los niveles de inmunoglobulina (IgM) en sangre del cordón umbilical (>20 mg/10 ml), linfocitosis atípica (>5%), elevación de los niveles séricos de transaminasas séricas, trombocitopenia (<100,000 plaquetas/ mm³), hiperbilirrubinemia conjugada (bilirrubina directa > 2 mg/ 100 ml l) e incremento de las proteínas en líquido cefalorraquídeo (>120 mg/100 ml).

La mortalidad en niños con enfermedad grave en los niños más afectados es hasta de 30% y el porcentaje de secuelas en sobrevivientes es del 70%. La probabilidad de que los niños que sobreviven una infección congénita sintomática tengan un desarrollo neurológico y psicomotor, así como audición normal, es baja. Se observa que hasta un 70% de los sobrevivientes presentan secuelas graves.

La presentación asintomática que se observa en el 90% de los recién nacidos con infección congénita por CMV y no tiene manifestaciones clínicas iniciales, y el

pronóstico a largo plazo es mejor que el de los neonatos con infección sintomática, no obstante, estudios prospectivos con testigos han demostrado que entre 10 y 15% de ellos pueden presentar hipoacusia con progresión de la misma en los primeros seis años de la vida, generalmente estos problemas se hacen evidentes en los primeros dos años de vida.

En el paciente sintomático la hipoacusia es bilateral en casi 50% de los pacientes; puede ser grave y hasta en un 25% de los casos es progresiva; por tanto, los niños con diagnóstico de infección congénita por CMV, sean o no sintomáticos al nacimiento, requieren evaluaciones audiométricas seriadas, así como un seguimiento neurológico estrecho. Algunos estudios demuestran que las cargas virales son más altas en la infección congénita que la adquirida en los primeros días de vida y además pueden ser un marcador importante en la gravedad de la enfermedad por CMV¹⁵, mas sin embargo los pocos estudios se centran en la hipoacusia¹⁶.

DIAGNÓSTICO PRENATAL

La primoinfección en la embarazada suele ser asintomática en un 70% de los casos, cuando se presenta suele semejar a un cuadro gripal o un síndrome mononucleótico, si bien la gravedad es mayor en el primer y en el segundo trimestre, la posibilidad de transmisión es mayor en el tercero. Las tasas de transmisión durante el embarazo son 30-42% en el primer trimestre, 38-44% en el segundo y 59-73%, en el tercero. Una infección en el periodo pre-concepción (entre 1 y 12 semanas antes del último periodo menstrual) y peri-concepción (<1 semana antes a 5 semanas después del último periodo menstrual), el riesgo de transmisión es de aproximadamente 6-9% y 19-31% respectivamente⁹.

La demostración de la seroconversión es la prueba diagnóstica mas confiable en la primoinfección, sin embargo, la falta de controles preconcepcionales dificulta este método. En este caso, se debe realizar determinación de IgM por ELISA o inmunoblot. En ausencia de una IgG positiva, esta debe repetirse en dos a tres semanas para demostrar la seroconversión, si la IgG sigue siendo negativa se considerara como un

falso positivo, que puede presentarse por reacción cruzada con otros herpesvirus principalmente virus de Epstein Barr.

En la madre el aislamiento del virus en orina, saliva o secreción cervical o la detección de viremia o antigenemia tienen baja sensibilidad y especificidad para detectar la transmisión vertical. Por lo que si una gestante presenta IgM e IgG positivas en la primera determinación no se puede asegurar que la primoinfección sea reciente, ya que, aunque los anticuerpos IgM suelen negativizarse entre los tres a cuatro meses⁸, pueden persistir hasta 9 meses después de la primoinfección. La presencia de anticuerpos IgM y anticuerpos IgG de alta avidéz en el primer trimestre se puede deber a una infección pregestacional o, con menos frecuencia, a reactivación o reinfección vírica. Una baja avidéz dentro de los 3 meses previos a la determinación indica una primoinfección reciente.

En toda embarazada que se sospeche primoinfección debe tenerse en cuenta la posibilidad de efectuar una amniocentesis para diagnosticar si hay infección fetal, la cual se realiza a partir de la semana 21 de gestación, ya que antes de esta semana el feto no orina en el líquido amniótico y no se detecta el virus. La PCR (polymerase chain reaction) posee una excelente sensibilidad (del 90 al 98%) y especificidad (del 92 al 98%), una vez se determina su positividad es necesario determinar si el feto está infectado, esto se detecta mediante una ecografía donde se pueden observar alteraciones indicativas de infección. Solo una tercera parte de los niños sintomáticos presenta hallazgos en ecocardiográficos, entre estos los más importantes son la presencia de oligohidramnios o polihidramnios, hidropesía fetal, derrame pleural o pericárdico, retraso del crecimiento intrauterino, hepatoesplenomegalia, calcificaciones intrahepáticas, aumento de la ecogenicidad intestinal, microcefalia, dilatación ventricular, atrofia cortical y calcificaciones intracraneales.

Los niños asintomáticos presentan habitualmente cargas víricas por debajo de 10^3 copias/ml. Por el contrario, la presencia de más de 10^5 copias/ml tiene una alta especificidad en el diagnóstico de la infección congénita sintomática. Las cargas víricas intermedias (de 10^3 a 10^5 copias/ml) indican una probabilidad del 92% de ausencia de sintomatología al nacimiento.

DIAGNÓSTICO

Ya que la infección por CMV puede adquirirse a través del canal del parto, la leche materna o por vía horizontal a través del contacto con padres y cuidadores, es importante establecer el tipo de adquisición de la infección pues de ello dependerá el tratamiento y pronóstico, ya que si la infección es posnatal el riesgo de secuelas neurosensoriales a largo plazo es menor.¹⁴

El mejor método diagnóstico definitivo para la de infección congénita por CMV se hace mediante el aislamiento del virus en cultivos de tejido y secreciones como saliva y orina dentro de los primeros 21 días de vida, pasado este tiempo no puede diferenciarse si la infección fue adquirida de forma extrauterina; no obstante ese estudio no está disponible en todos los centros hospitalarios. En biopsias de tejido y citologías, se pueden observar cambios citopáticos sugerentes de infección por CMV; o células gigantes con inclusiones intranucleares y sólo es posible observar estas células en 50% de los casos; tiene baja sensibilidad, debido a que la presencia de las inclusiones intranucleares no es exclusiva de la infección por CMV. Los anticuerpos monoclonales también son útiles para demostrar de manera rápida la presencia de CMV en cultivos víricos, en especial cuando se utilizan anticuerpos contra proteínas víricas tempranas.

Hay varios estudios serológicos para determinar la presencia de anticuerpos IgG e IgM, como la fijación de complemento, hemaglutinación e inmunofluorescencia indirecta. El método más utilizado en México es el de ELISA, el cual tiene una sensibilidad que varía de 30 a 89% cuando se detecta IgM contra CMV, por lo que un resultado negativo no descarta la infección.

Los anticuerpos tipo IgG son transferidos por vía transplacentaria y, cuando no hay infección en el feto, por lo general disminuyen al primer mes de vida extrauterina y desaparecen entre el cuarto y noveno mes, lo cual depende del título inicial.

Otra prueba es la detección del ADN vírico, la detección del virus por la reacción en cadena de polimerasa (PCR) en orina, ofrece ventajas sobre cultivo, ya que se requiere una mínima cantidad de orina; se puede realizar en tejidos almacenados y se desarrolla en 24 a 48 h. La detección de antígeno, ADN vírico, o ambos, en tejidos representa una

prueba diagnóstica de infección, a pesar de un cultivo vírico negativo. Dado la dificultad para la realización de cultivos y pruebas citológicas directas, sumado a la baja sensibilidad y especificidad de la serología en el recién nacido para el diagnóstico de CMV, en la actualidad se prefiere la detección molecular de CMV mediante PCR en orina o saliva en las primeras tres semanas de vida, para el diagnóstico de CMV congénito.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la infección congénita con antivirales debe instituirse en todo recién nacido que se encuentre sintomático, tales como: afección del sistema nervioso central, incluyendo las secuelas neurosensoriales o pérdida de la audición, enfermedad grave de órganos diana (hepatitis, neumonía, trombocitopenia)⁷.

En 2015 Kimberlin DW y colaboradores demostraron en su estudio que entre los niños con infección congénita por CMV sintomática con 6 meses de tratamiento con valganciclovir oral tiene un efecto moderadamente favorable en los resultados audiológicos y largo plazo del desarrollo neurológico¹⁷, además, este régimen no se asoció con un exceso de riesgo de neutropenia y ha evitado la necesidad de mantener el acceso intravenoso durante períodos prolongados de tiempo. Estos datos no se aplican a los recién nacidos con infección asintomática CMV congénita, ya que no hay estudios controlados que muestra un beneficio en esta población y existe la posibilidad de daño.

SEGUIMIENTO

El seguimiento es muy importante en todo paciente con infección por CMV para poder evaluar su desarrollo intelectual y neurofisiológico¹⁸. Debe darse seguimiento por las siguientes áreas:

Audiología: Recomendaciones de *National Deaf Children's Society* propone que en los neonatos infectados por CMV se debe realizar evaluaciones cada 3-6 meses hasta los 3 años y luego cada año hasta los 6 años.

Neurodesarrollo: En todos los neonatos con afección del sistema nervioso central su desarrollo neurológico debe evaluarse a los 6 meses y por lo menos una vez al año. Posteriormente deben derivarse a los especialistas indicados según las afecciones que presente.

Oftalmología: Es necesario que todo paciente sea evaluado por oftalmólogo en su abordaje inicial. Los recién nacidos sintomáticos deben someterse a una evaluación oftalmología anual hasta la edad de 5 años para detectar la presencia de coriorretinitis posterior o diferida.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A nivel mundial el citomegalovirus es la causa más común de infección congénita a nivel mundial, aproximadamente el 90% de los casos de infección son asintomáticos al nacimiento, un tercio de las infecciones cursan con prematuridad y la mitad de los niños son pequeños para edad gestacional, cuando se sospecha de enfermedad congénita sintomática por CMV, los signos y síntomas que deben investigarse son: exantema, petequias, retraso del crecimiento intrauterino, microcefalia, hepatoesplenomegalia e ictericia. Este grupo de pacientes pueden mostrar alteraciones en sistema nervioso central, hipoacusia y en raras ocasiones disminución de la agudeza visual. Las afecciones del sistema nervioso central son las que causan mayor impacto en el desarrollo normal del neonato sintomático además de su implicación socioeconómica en la familia. Hasta el momento en México no se ha relacionado la gravedad de las manifestaciones clínicas con la carga viral de CMV.

Es por esto que el presente estudio propone buscar la posible asociación entre la carga viral detectada en los primeros 90 días de vida y la gravedad de las manifestaciones clínicas en el paciente sintomático, para poder determinar cuál es el punto de corte de la carga viral donde se ven las diferentes manifestaciones clínicas de la enfermedad.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe asociación entre cargas virales altas de CMV y afecciones graves en los órganos diana de los pacientes ingresados en el Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico de infección congénita por CMV en los años 2011 – 2017?

JUSTIFICACIÓN

La infección por citomegalovirus sigue siendo la primera causa de infección congénita a nivel mundial. Hasta el momento en México no se ha relacionado la variedad de las manifestaciones clínicas con la carga viral de CMV en el recién nacido menor de 90 días. Por lo que el presente estudio propone una posible asociación entre las copias de citomegalovirus detectadas por reacción en cadena de la polimerasa y las manifestaciones clínicas en el paciente sintomático.

OBJETIVOS

GENERAL

- Determinar la asociación del espectro de las manifestaciones clínicas en la infección congénita por citomegalovirus con las copias virales detectadas en suero dentro de los primeros noventa días de vida de los pacientes que ingresaron al Instituto Nacional de Pediatría durante los años 2011-2017.

ESPECÍFICO

1. Describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con CMV congénito.
2. Determinar el punto de corte en la carga viral donde se presenta mayor riesgo de afección a órganos diana.
3. Correlacionar las cargas virales con las manifestaciones clínicas y de laboratorio de los pacientes con infección congénita por CMV.

METODOLOGÍA

TIPO DE ESTUDIO:

- Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo.

POBLACION EN ESTUDIO:

- Se estudiaron todos los expedientes de los pacientes con infección congénita por CMV sintomáticos ingresados en el Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo que comprende 01 enero 2011 al 31 diciembre 2017.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Expedientes de pacientes con diagnóstico de CMV congénito con carga viral positiva antes de los 90 días de vida.
- Expedientes de pacientes a quien se hayan realizado estudios para valorar el compromiso de los órganos diana en una infección congénita (ocular, sistema nervioso central, sistema hematopoyético y reticuloendotelial) menores de 90 días en ambos sexos.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Expedientes de pacientes diagnóstico de CMV después de los 90 días de vida.
- Expedientes de pacientes con cargas virales positivas pero que clínicamente se encuentren asintomáticos.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Nombre completo de variable	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de medición/categorías
Anemia	Cantidad disminuida de glóbulos rojos, hemoglobina en la sangre o bien un valor de hematocrito por debajo de 2 desviaciones estándar según edad, sexo y raza.	Cualitativa nominal dicotómica	Si (=1); No (=0)
Bajo peso para edad gestacional	La presencia de un peso al nacimiento menor de 2 desviaciones estándar según la edad gestacional y el sexo.	Cualitativa nominal dicotómica	Si (=1); No (=0)
Calcificaciones cerebrales	Las calcificaciones periventriculares pueden acompañarse desde una ligera atrofia, a una severa, con destrucción casi total de corteza y cerebro, acompañada por marcada y difusa calcificación cerebral. Estas son evidenciadas en cualquier estudio de imagen.	Cualitativa nominal dicotómica	Si (=1); No (=0)
Convulsiones	Actividad neuronal en el cerebro que conlleva a hallazgos físicos peculiares como la hipotonía, contracción-extensión repetida de uno o varios músculos de forma brusca y generalmente de inicio súbito, así como de alteraciones del estado mental.	Cualitativa nominal dicotómica	Si (=1); No (=0)
Coriorretinitis	Inflamación de la coroides en donde la retina sensorial se torna edematosa y opaca	Cualitativa nominal dicotómica	Si (=1); No (=0)
Edad al diagnóstico	Edad en meses que se encuentra en la parte superior de cada hoja generada por el expediente electrónico el día del ingreso.	Cuantitativa de escala continua	Meses
Edad gestacional	La edad de un recién nacido desde el primer día de la última menstruación hasta el día de su nacimiento.	Cuantitativa de escala continua	Semanas
Esplenomegalia	Agrandamiento patológico del bazo o estructura esplénica normales, y puede se palpar por debajo del reborde costal izquierdo.	Cualitativa nominal dicotómica	Si (=1); No (=0)

Nombre completo de variable	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de medición/categorías
Género	Genotipo sexual que se encuentra en la parte superior de cada hoja generada por el expediente electrónico.	Cualitativa nominal dicotómica	FEMENINO (=1); MASCULINO (=0)
Hepatomegalia	Es un aumento patológico del tamaño del hígado, en el periodo neonatal se palpan mas de 2cm bajo reborde costal.	Cualitativa nominal dicotómica	Si (=1); No (=0)
Hipoacusia	Umbral de respuesta igual o mayor a 25 dB en al menos un oído.	Cualitativa nominal dicotómica	Si (=1); No (=0)
Lugar de procedencia	Estado y ciudad donde habita el paciente, registrado en la hoja de estudio social.	Cualitativa nominal policotómica	Abierta
Reacción en cadena de la polimerasa en la Infección congénita por CMV	Detección del ADN viral en cualquier muestra de fluidos (orina, saliva, sangre o líquido cefalorraquídeo) extraída en los primeros 90 días de vida.	Cuantitativa de escala continua	Cantidad de copias por mililitro de suero
Microcefalia	Se define como una circunferencia de cabeza al nacimiento más de dos desviaciones estándar menos de lo normal según el sexo y la edad gestacional.	Cualitativa nominal dicotómica	Si (=1); No (=0)
Fecha ingreso	Fecha de la nota de ingreso.	Cuantitativa escala discontinua	dd/mm/aa
Fecha egreso	Fecha en que se generó la hoja de egreso.	Cuantitativa escala discontinua	dd/mm/aa
Diagnóstico egreso INP	Diagnóstico principal de la hoja de egreso hospitalario.	Cualitativa nominal policotómica	Describir

Nombre completo de variable	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de medición/categorías
Muerto	En caso de que el motivo de egreso, de la hoja de egreso, sea por defunción	Cualitativa nominal dicotómica	Si (=1); No (=0)
Fecha defunción	Fecha de la defunción referida en la nota de defunción	Cuantitativa escala discontinua	dd/mm/aaaa
Duración tratamiento	Día marcado en las indicaciones médicas, del último día que fue indicado.	Cuantitativa escala discontinua	Días
Neutropenia	Valor de neutrófilos menor a 1500cel/mm ³	Cualitativa nominal dicotómica	Si (=1); No (=0)
Linfopenia	Valor de linfocitos menor a 1200cel/mm ³	Cualitativa nominal dicotómica	Si (=1); No (=0)
Plaquetopenia	Valor de neutrófilos menor a 150,000cel/mm ³	Cualitativa nominal dicotómica	Si (=1); No (=0)

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Muestra por conveniencia de los expedientes de los pacientes de los pacientes con infección congénita por CMV sintomáticos ingresados en el Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo que comprende 01 enero 2011 al 31 diciembre 2017.

ANALISIS ESTADISTICO

Se realizó una base de datos en el programa de Excel que incluyó las variables seleccionadas en el estudio, después se exportaron al paquete de SPSS versión 21, con el cual se realizó el análisis descriptivo y se utilizaró Chi cuadrada para buscar la asociación de la reacción en cadena de la polimerasa para citomegalovirus versus las manifestaciones clínicas. Se realizaron dos grupos los cuales fueron determinados utilizando raíz enésima, lo que permitió comparar los dos grupos y buscar la asociación de la enfermedad.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente protocolo fue diseñado observando los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos establecido en las normas de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, octubre 1975, la 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983, 41ª Asamblea Médica Mundial Hong Kong, Septiembre 1989, 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996 y la 52ª Asamblea General Edimburgo, Escocia, octubre 2000.

En el presente protocolo se observaron de manera cuidadosa las directivas de las Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización y el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud de los Estados Unidos Mexicanos, en ejercicio de la facultad que confiere al Ejecutivo Federal la fracción I del Artículo 89 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos y con fundamento en el Capítulo III, Artículo 34 donde se marcan las disposiciones generales de ética que deben cumplirse en toda investigación en seres humanos menores de edad.

Se solicitarán los expedientes médicos con el archivo de expediente clínico de acuerdo a las normas indicadas en el Instituto Nacional de Pediatría, los datos que se obtengan serán confidenciales.

RESULTADOS.

En el presente estudio de 17 pacientes la distribución respecto al género fue 47.1% masculino y 52.9% femenino, lo que nos indica que no hay prevalencia del sexo (gráfico 1).

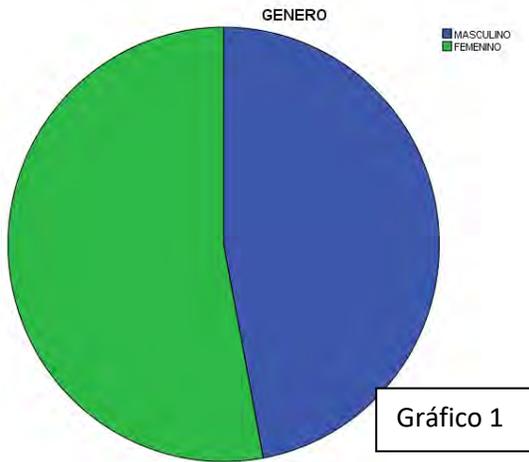


Gráfico 1

Todos los pacientes presentaban síntomas al nacimiento pero el 47.1% consultó en el primer mes de vida, 29.4% en el segundo mes y 23.5% al tercer mes. El 53% de los paciente presentó prematuridad (<37 semanas) con un promedio de 36 semanas con un rango de 30 a 40 semanas (gráfico 2), la talla y el peso estaban afectados en el 82.3% de los pacientes.

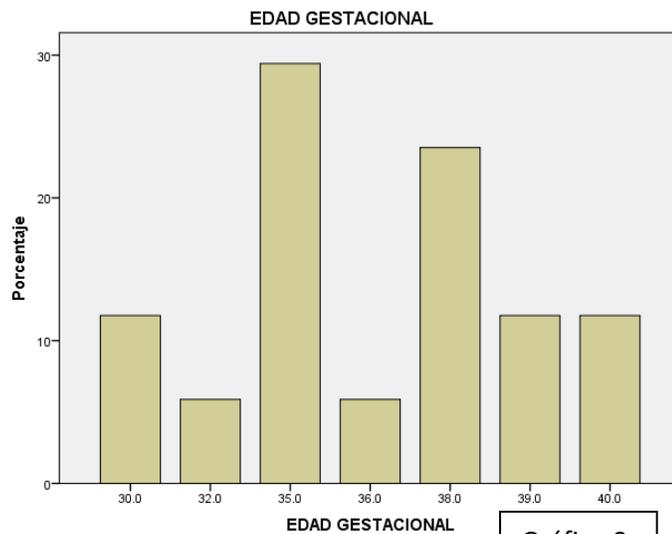


Gráfico 2

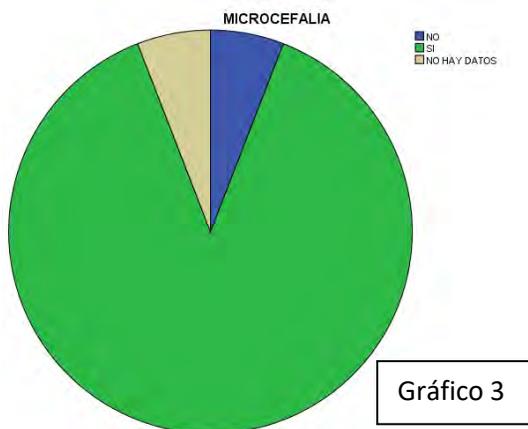


Gráfico 3

La microcefalia al nacimiento se encontró en 88.2% (gráfico 3).

Dentro de las manifestaciones al examen físico se observó hepatomegalia en un 82%, esplenomegalia 59% y ambas en un 52% de los casos (gráfico 4). Las alteraciones hepáticas que ocurren con mayor frecuencia son la ictericia, transaminasemia y colestasis que se presentaron en un 53%.

Manifestaciones viscerales al examen físico

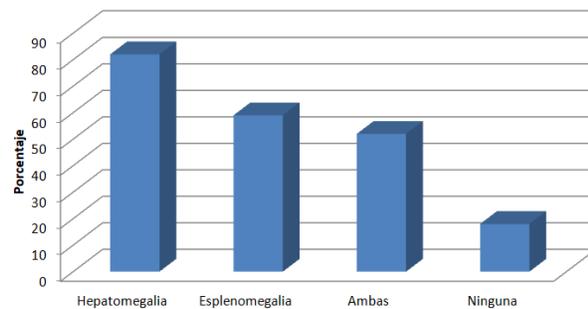


Gráfico 4

Dentro de las manifestaciones hematológicas la trombocitopenia es la alteración más común en un 76.5%, seguido de anemia 64.7% y neutropenia 11.8% (gráfico 5).

Alteraciones Hematológicas

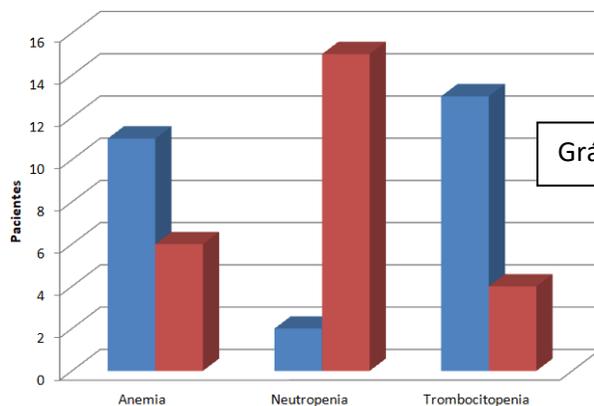


Gráfico 5

Se encontraron alteraciones en el sistema nervioso central en el 100% de los pacientes manifestados por calcificaciones 76.5%, coriorretinitis 23.4%, convulsiones 52.9% e hipoacusia 100% (gráfico 6). Cuando se cruzan las variables de carga viral con medidas antropométrica (talla, peso, y perímetro cefálico) no se encontró relación estadísticamente significativa entre ellas.

En relación a las manifestaciones neurológicas como letargia, microcefalia y convulsiones no hay predominio en los grupos de carga viral baja o alta.

Lesiones del Sistema Nervioso		
	SI	Porcentaje
Calcificaciones	13	76.5
Coriorretinitis	4	23.5
Convulsiones	8	52.9
Hipoacusia	17	100.0

Gráfico 6

Las manifestaciones viscerales como hepatomegalia y esplenomegalia se encontraron en el 100% y 83% respectivamente en el grupo con carga viral elevada. Las alteraciones hematológicas la trombocitopenia se observa más frecuentemente en el grupo de cargas virales altas en un 100%, y se observó que en los pacientes que tienen cargas virales bajas la neutropenia ocurre en un 0%. En el citoquímico del líquido cefalorraquídeo se observó una proteinorraquia del 100% en el grupo de cargas virales altas. Las complicaciones más frecuentes son las calcificaciones cerebrales, coriorretinitis hipocacusia unilateral o bilateral, esta última se encuentra en el 100% de los casos (tabla 1).

CARGA VIRAL (Tabla 1)					
Alteración	<86,000		>86,000		p
	SI (%)	NO(%)	SI(%)	NO(%)	
Talla	63.3	36.4	66.7	33.3	0.901
Perímetro Cefálico	83.3	16.7	66.7	33.3	0.571
Peso	45.5	54.5	66.7	33.3	0.402
Prematurez	54.4	45.5	50	50	0.858
Letargia	0	100	16.7	83.3	0.163
Microcefalia	90	10	100	0	0.424
Convulsiones	45.5	54.5	50	50	0.858
Proteinorraquia	83.3	16.7	100	0	0.453
Ictericia	54.5	45.5	50	50	0.858
Hepatomegalia	72.7	27.3	100	0	0.159
Esplenomegalia	45.5	54.5	83.3	16.7	0.129
Transaminasemia	66.7	33.3	75	25	0.764
Colestasis	54.5	45.5	50	50	0.858
Petequias	54.5	45.5	0	100	0.266
Trombocitopenia	63.3	36.4	100	0	0.091
Anemia	72.7	27.3	50	50	0.349
Neutropenia	0	100	33.3	66.7	0.041
Calcificaciones	72.7	27.3	83.3	16.7	0.622
Coriorretinitis	72.7	27.3	83.3	16.7	0.622
Hipoacusia	100	0	100	0	0

DISCUSIÓN

La infección por el citomegalovirus (CMV) es la principal causa de infección congénita en el ámbito mundial.¹ Según *Boppana y cols* la infección congénita por CMV es causa de prematuridad en un 34% y retraso del crecimiento intrauterino en 50%²² de los casos, datos que en este estudio fueron de 53% y 82% respectivamente.

Debido al alto tropismo del virus por células del sistema nervioso central el cerebro es muy susceptible a los efectos citopáticos de la infección, en un estudio de *Medearis* se observó que la microcefalia se encontraba presente en el 82%²¹, porcentaje similar al de esta investigación.

Según *Baquero-Artigao y cols* la principal secuela es la sordera neurosensorial, que es bilateral en dos tercios de los niños y puede ser progresiva en un 30–80%². En el presente estudio se observó que la hipoacusia estaba presente en el 100% de los pacientes, lo que nos demuestra que el oído es el órgano más susceptible independiente de la carga viral, esto es debido a que el virus destruye los canales iónicos de la estría vascular del oído lo cual produce una alteración iónica y eléctrica y hace que las células ciliadas del órgano de Corti no se activen correctamente y no transmitan la señal, además, se produce una degeneración de las mismas tal como lo menciona *Tabata T y cols*¹³. Las convulsiones son una de las complicaciones neurológicas que sugieren lesiones cerebrales importantes, en una investigación llevada a cabo en Italia²³ reporta que se encontraron en el 23% de los casos, dato que en nuestro estudio es el doble con un 52.9%.

Cheeran MCJ en su estudio menciona que la extravasación de sangre por afectación microvascular genera las características calcificaciones periventriculares que se presentan en algunos pacientes¹². En este estudio ocurrieron en un 76.5%, y no se encontró relación estadísticamente significativa entre la carga viral y las afecciones del sistema nervioso central.

La coriorretinitis es una afección grave que puede progresar a ceguera si no se trata oportunamente, según *Pass RF y cols* se observa en un 20.4%²³ de los paciente sintomáticos, valor muy cercano al 23.5% de la presente investigación.

La alteración visceral mas frecuente en esta revisión es la hepatomegalia seguido de esplenomegalia tal como lo describe *Hanshaw J* en su estudio²⁰.

Secundario al involucro multiorgánico, varios sistemas son afectados, el sistema reticuloendotelial el valor estadísticamente significativo fue la neutropenia la cual solo está presente en el grupo de cargas virales altas. En un estudio realizado por *Boppana y cols* la trombocitopenia es alteración hematológica mas frecuente y se informa en un 77%¹⁹ de los casos, similar al valor que se encontró en este estudio y que era más significativo en el grupo que se expuso a cargas virales altas.

CONCLUSIONES.

- I. El CMV es causa importante de prematuridad ya que el 53% de los pacientes incluidos en el estudio presentaron esta condición.
- II. Se observó alteración de las medidas antropométricas en un 82.3%, lo que indica que CMV causa un impacto en el crecimiento intrauterino.
- III. Las manifestaciones viscerales más frecuentes son la hepatomegalia (82%) y la esplenomegalia (59%).
- IV. La alteración hematológica más constante fue la trombocitopenia.
- V. La neutropenia fue el único dato estadísticamente significativo en el que se demuestra que la asociación de cargas virales altas afecta este parámetro de laboratorio.
- VI. El oído es el órgano más susceptible a la infección por citomegalovirus en los pacientes sintomáticos independientemente de la carga viral.

LIMITACIONES Y RECOMENDACIONES DEL ESTUDIO

Debido al tamaño de la muestra no el resultado de Chi cuadrado no nos muestra si hay otras asociaciones entre la carga viral y las manifestaciones clínicas, por lo que se sugiere continuar con este estudio para obtener mayor significancia estadística de los datos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Noyola DE, Matienzo-Serment L, Rodríguez-Vidal SO, Ochoa-Pérez UR, Piña-Granja JM, García-Sepúlveda CA. Congenital cytomegalovirus infection in newborn infants from the state of San Luis Potosí, Mexico | Infección congénita por citomegalovirus en recién nacidos del estado de San Luis Potosí, México. *Salud Publica Mex.* 2011;53(6):513-515.
2. Baquero-Artigao F. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre el diagnóstico y el tratamiento de la infección congénita por citomegalovirus. *An Pediatr.* 2009;71(6):535-547. doi:10.1016/j.anpedi.2009.07.029.
3. Rivera LB, Boppana SB. Predictors of Hearing Loss in Children With Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics.* 2012;110(4):762-767.
4. Kimberlin D, Brady M, Jackson M LS. *Red Book®: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 30th ed.; 2015.
5. Carballal G, Oubiña JR. *VIROLOGÍA MÉDICA*. 4a ed.; 2014.
6. Baquero-Artigao F, Romero Gómez MP. Tratamiento prolongado con valganciclovir en un lactante con infección congénita por citomegalovirus. *An Pediatr.* 2009;70(6):578-581. doi:10.1016/j.anpedi.2009.01.010.
7. Swanson EC, Schleiss MR. Congenital Cytomegalovirus Infection. New Prospects for Prevention and Therapy. *Pediatr Clin North Am.* 2013;60(2):335-349. doi:10.1016/j.pcl.2012.12.008.
8. Baquero-Artigao F. Citomegalovirus congénito: ¿es necesario un cribado serológico durante el embarazo? *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28(6):363-369. doi:10.1016/j.eimc.2009.01.017.

9. Nigro G. Hyperimmune globulin in pregnancy for the prevention of congenital cytomegalovirus disease. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2017;15(11):977-986. doi:10.1080/14787210.2017.1398081.
10. Pereira L, Petitt M, Tabata T. Cytomegalovirus infection and antibody protection of the developing placenta. *Clin Infect Dis.* 2013;57 Suppl 4(Suppl 4):S174-7. doi:10.1093/cid/cit583.
11. Tabata T, Kawakatsu H, Maidji E, et al. Induction of an epithelial integrin $\alpha V\beta 6$ in human cytomegalovirus-infected endothelial cells leads to activation of transforming growth factor- $\beta 1$ and increased collagen production. *Am J Pathol.* 2008;172(4):1127-1140. doi:10.2353/ajpath.2008.070448.
12. Cheeran MCJ, Lokensgard JR, Schleiss MR. Neuropathogenesis of congenital cytomegalovirus infection: Disease mechanisms and prospects for intervention. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22(1):99-126. doi:10.1128/CMR.00023-08.
13. Gabrielli L, Bonasoni MP, Santini D, et al. Human fetal inner ear involvement in congenital cytomegalovirus infection. *Acta Neuropathol Commun.* 2013;1(1):63. doi:10.1186/2051-5960-1-63.
14. Vives-Oñós I, Soler-Palacín P, Codina-Grau MG, et al. ¿Podemos descartar infección congénita por citomegalovirus cuando la reacción en cadena de la polimerasa viral es negativa en la prueba del talón? *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32(9):570-573. doi:10.1016/j.eimc.2013.09.018.
15. Nijman J, Mandemaker FS, Verboon-Macielek MA, et al. Genotype distribution, viral load and clinical characteristics of infants with postnatal or congenital cytomegalovirus infection. *PLoS One.* 2014;9(9):1-7. doi:10.1371/journal.pone.0108018.

16. Ross SA, Novak Z, Fowler KB, Arora N, Britt WJ, Boppana SB. Cytomegalovirus blood viral load and hearing loss in young children with congenital infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(7):588-592. doi:10.1097/INF.0b013e3181979a27.
17. Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, et al. Valganciclovir for Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Disease. *N Engl J Med*. 2015;372(10):933-943. doi:10.1056/NEJMoa1404599.
18. Kadambari S, Williams EJ, Luck S, Griffiths PD, Sharland M. Evidence based management guidelines for the detection and treatment of congenital CMV. *Early Hum Dev*. 2011;87(11):723-728. doi:10.1016/j.earlhumdev.2011.08.021.
19. Boppana S, Pass RF, Britt WS, et al: Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality, *Pediatr Infect Dis J* 11:93-99, 1992.
20. Hanshaw JB: Cytomegalovirus infections, *Pediatr Rev* 4:332, 1983
21. Medearis DN: Observations concerning human cytomegalovirus infection and disease, *Bull Johns Hopkins Med J* 114:181-211, 1964
22. Boppana SB, Fowler KB, Vaid Y, et al: Neuroradiographic findings in the newborn period and long-term outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection, *Pediatrics* 99:409-414, 1997.
23. Pass RF, Fowler KB, Boppana S: Progress in cytomegalovirus research. In Landini MP, editor: *Proceedings of the Third International Cytomegalovirus Workshop*, Bologna, Italy, June 1991, London, 1991, Excerpta Medica, pp 3-10.

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“CORRELACIÓN DE LA GRAVEDAD CLÍNICA CON CARGAS VIRALES ALTA EN LA INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS CONGÉNITO”

DATOS GENERALES

EXPEDIENTE: _____

SEXO: M F

FECHA DE NACIMIENTO: ___/___/___

ESTADO: _____

EDAD AL DIAGNÓSTICO: ___/___/___

EDAD GESTACIONAL: _____

SOMATOMETRÍA AL NACIMIENTO

PESO : _____ TALLA: _____ PC: _____

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

SISTEMA NERVIOSO	VISCERAL	PIEL	HEMATOLÓGICO
MICROCEFALIA <input type="checkbox"/>	ITERICIA <input type="checkbox"/>	PURPURAS <input type="checkbox"/>	TROMBOCITOPENIA
CALCIFICACIONES <input type="checkbox"/>	HEPATOMEGALIA <input type="checkbox"/>	PETEQUIAS <input type="checkbox"/>	< 100,000 <input type="checkbox"/>
CORIORRETINITIS <input type="checkbox"/>	ESPLENOMEGALIA <input type="checkbox"/>		< 50,000 <input type="checkbox"/>
LETARGIA/HIPOTONIA <input type="checkbox"/>	TRANSAMINASAS (>40U)		ANEMIA <input type="checkbox"/>
CONVULSIONES <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		NEUTOPENIA <input type="checkbox"/>
HIPERPROTEINORRACIA <input type="checkbox"/>	BD (>4mg/dl) <input type="checkbox"/>		

ESTUDIOS DE SEROLÓGICOS

IgM: _____

IgG: _____

REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA

FECHA DE TOMA: _____

COPIAS (cop/ml): _____

OTROS ESTUDIOS

USG TRANSFONTANELAR:

FONDO DE OJO:

AUDIOMETRÍA:

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	AÑO 2018						
Actividades	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO
<i>Búsqueda bibliográfica</i>							
<i>Marco teórico - Antecedentes</i>							
<i>Marco teórico - Planteamiento del Problema</i>							
<i>Marco teórico - Justificación y Objetivos</i>							
<i>Material y metodos Análisis estadístico</i>							
<i>Entrega de protocolo</i>							
<i>Procesamiento de la información</i>							
<i>Análisis de la información</i>							
<i>Presentación de la tesis</i>							