



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS NEUROLÓGICAS Y
HALLAZGOS NEUROIMAGENOLÓGICOS EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON CITOMEGALOVIRUS CONGENITO**

TESIS

que para optar por el grado de
ESPECIALIDAD MÉDICA EN NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

Presenta:

ALMA NAYELI HERNANDEZ AVILA

Director de tesis:

Dr. Francisco Miguel Mercado Silva

Asesores:

Dra. Rosa Ortega Cortes

Dra. Alma Maritza Huerta Hurtado

Ciudad de México, 27 de Febrero del 2018



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.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por darme la vida. A mis abuelos por cuidarme desde el cielo, a mis abuelas por los padres que me dieron.

A mis padres por enseñarme a esforzarme cada día más, por siempre apoyarme y alentarme a seguir mis sueños.

A mi esposo quien me mostro la perseverancia, me acompaño en todo este camino, iniciamos juntos el sueño de ser médicos de pregrado, ahora compartimos el cuidado de la infancia siendo pediatras. Y me alentó a conseguir lo que parecía lejano. Hoy he concluido otro escalón más para ayudar a los niños que me hicieron amar la pediatría, los pacientes neurológicos.

Y a nuestro hij@, quien aún se encuentra en mi vientre pero me hace la mujer más feliz.

A mis profesores, por encontrarme con ellos y guiarme en esta noble profesión.

IDENTIFICACION DE AUTORES

Tesista: Dra. Alma Nayeli Hernández Ávila

Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Belisario Domínguez #735 Colonia Independencia; Guadalajara, Jalisco. Matricula: 99125825 Teléfono 7441571705.

Correo electrónico: almanay@hotmail.com

Director de tesis

Dr. Francisco Miguel Mercado Silva

Médico Pediatra con subespecialidad en Neurología. Instituto Mexicano del Seguro Social. Unidad Médica de Alta Especialidad. Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional de Occidente.

Belisario Domínguez 735, Colonia Independencia. Guadalajara, Jalisco. Tel: 33 3156 6780

Correo electrónico: fcomercado@megared.mx

Asesor metodológico

Dra. Rosa Ortega Cortés.

Médico Pediatra. Maestría en ciencias

Instituto Mexicano del Seguro Social. Unidad Médica de Alta especialidad. Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional de Occidente.

Belisario Domínguez 735, Colonia Independencia. Guadalajara, Jalisco. Tel: 33 33991658.

Correo electrónico: drarosyortegac@hotmail.com

Asesor

Dra. Alma Maritza Huerta Hurtado.

Médico Pediatra con subespecialidad en Neurología.

Instituto Mexicano del Seguro Social. Unidad Médica de Alta especialidad. Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional de Occidente.

Belisario Domínguez 735, Colonia Independencia. Guadalajara, Jalisco.

Tel: 33 3462 4029. Correo electrónico: almamaritza@hotmail.com

INDICE

	PÁGINA
I. RESUMEN	6
II. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES	7
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	22
IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	23
V. JUSTIFICACIÓN	24
VI. OBJETIVOS	24
VII. HIPÓTESIS	25
VIII. MATERIAL Y MÉTODOS	
a) Clasificación del estudio	26
b) Universo de estudio	26
c) Criterios de selección	26
- Criterios de inclusión	26
- Criterios de no inclusión	27
d) Operacionalización de las variables	27
e) Definición operacional de las variables	29
f) Cálculo de la muestra	32
g) Desarrollo del estudio	32
h) Análisis de datos	32
IX. ASPECTOS ÉTICOS	33
X. ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	
a) Cronograma de actividades	34
b) Recursos materiales	34
c) Recursos humanos	35
d) Financiamiento	35
e) Experiencia del grupo	35
XI. RESULTADOS	36
XII. DISCUSION	44
XIII. CONCLUSION	45
XIV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47
XV. ANEXOS	52

ABREVIATURAS

CMV: Citomegalovirus

TC: Tomografía computarizada

RM: Resonancia magnética

US: Ecografía craneal

TORCH: Complejo toxoplasma, rubeola, citomegalovirus y herpes.

LCR: Líquido cefalorraquídeo

SNC: Sistema nervioso central

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay en inglés o Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas en español.

Ig: Inmunoglobulina

ELFA: Enzyme Linked Fluorescent Assay

ADN: Ácido desoxirribonucleico

ARN: Ácido ribonucleico

DICC: Diagnóstico de infección congénita por citomegalovirus.

RESUMEN: MANIFESTACIONES CLÍNICAS NEUROLOGICAS Y HALLAZGOS NEUROIMAGENOLOGICOS EN PACIENTES PEDIATRICOS CON CITOMEGALOVIRUS CONGENITO

ANTECEDENTES: La infección por CMV es común en todo el mundo y su prevalencia es inversamente proporcional al nivel socioeconómico de la población. Es la causa más común de infección congénita, con una prevalencia 0,2%-2,2% de todos los niños nacidos, 0,2% -0,5% en Europa, 1.9% en Brasil. El 10-15% son sintomáticos al nacer. El 5% al 60% de los niños asintomáticos al nacer, desarrollaran síntomas o secuelas a largo plazo, como alteración de la audición, visión, desarrollo psicomotor y mental. El tipo de manifestación es variable como prematuridad, microcefalia, ictericia, hepatoesplenomegalia o sepsis. En edades posteriores las alteraciones en el neurodesarrollo y las convulsiones permiten sospechar la enfermedad. El diagnóstico precoz de la infección congénita por CMV y el seguimiento clínico son esenciales para detectar la enfermedad, y dependiendo de su expresión prevenir severidad de las secuelas o bien mejorar la calidad de vida. Las pruebas serológicas o PCR se encontraron positivas entre la 2da-3ra semana de vida, sin embargo los hallazgos radiológicos característicos de esta infección aseguran su diagnóstico congénito. **OBJETIVOS:** Objetivo general: Describir las manifestaciones clínicas neurológicas y los hallazgos neuroimagenológicos en pacientes pediátricos con diagnóstico de citomegalovirus congénito en el periodo Enero 2015 a Septiembre 2017. **MATERIAL Y MÉTODOS:** Es un estudio descriptivo retrospectivo. **Universo de estudio:** Pacientes pediátricos desde los 0 días hasta los 15 años 11 meses de la UMAE Hospital de Pediatría, CMNO desde Enero 2015 a Septiembre 2017 **Criterios de inclusión:** Pacientes de ambos géneros; Entre 0-15 años 11 meses; Diagnóstico de CMV congénito; Contar con estudio de imagen (tomografía y/o resonancia magnética de cráneo); Contar con serología TORCH. **Criterios de no inclusión:** Expedientes que se encuentren incompletos; Diagnóstico de etiología congénita diferente a CMV. **Variables:** Edad, género, niveles de Ig M CMV, Ig G CMV, tipo de síndromes epilépticos, tipo de alteraciones del neurodesarrollo y hallazgos radiológicos. **Cálculo de la muestra:** Se incluyó a todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. **Desarrollo del estudio:** Se revisaron expedientes electrónicos y físicos durante el periodo de Enero del 2015 a Septiembre 2017, que tengan diagnóstico de infección citomegalovírica congénita. Se analizó cada expediente y los que cumplieron los criterios de inclusión se registraron en una hoja de recolección de datos. **Análisis estadístico de datos:** Se realizó una base de datos en el programa Excel de Office 2010 y el análisis estadístico se realizó con ayuda del programa SPSS versión 23.0. **Resultados:** El hallazgo radiológico más importante fueron las calcificaciones intracraneales 31 de 40 niños las presentaron (77.5%). Encontramos además de las malformaciones descritas, que la hipomielinización de la sustancia blanca y la displasia silviana son frecuentes en la infección congénita por CMV.

I. MARCO TEORICO

Antecedentes históricos de la virología

Antes del descubrimiento de los virus filtrables, la palabra virus se utilizaba con frecuencia para designar cualquier microbio infectante, sin importar de que naturaleza. La palabra virus viene del latín *virus* y este del griego: *ίός* «toxina» o «veneno» (1, 2, 3)

El estudio científico de los virus y de las infecciones que estos causan, comenzó a finales del siglo XIX. A pesar de que Louis Pasteur y Edward Jenner desarrollaron las primeras vacunas para proteger a los humanos contra las infecciones virales, ellos no sabían que los virus existían. La primera evidencia de la existencia de los virus se tuvo gracias a experimentos realizados que involucraban filtros con poros lo suficientemente pequeños para retener bacterias (2, 3, 4).

Actualmente se define al virus como microorganismo acelular pequeño (20 a 300 nanómetros) compuesto de material genético protegido por un envoltorio proteico, este agente es incapaz de reproducirse fuera de una célula viva específica, generar energía ni actividad metabólica (5); por lo tanto causa diversas enfermedades introduciéndose como parásito en una célula para reproducirse en ella (3, 6).

Los virus infectan se componen de dos o tres partes: su material genético, la cápside que es la cubierta proteica; y en algunos también se puede encontrar una bicapa lipídica que los rodea denominada envoltura vírica. (3, 4, 6). El genoma de los virus puede ser monocatenario o bicatenario, de ARN o ADN, y pueden utilizar o no la transcriptasa inversa. Esta clasificación reparte los virus en siete grupos (6).

Dentro de los virus ADN bicatenario se encuentran los *herpesvirus*. Este tipo de virus tiene su material genético compuesto por ADN de doble cadena y se replica usando una ADN polimerasa; debe entrar en el núcleo de la célula hospedadora antes de que sea capaz de replicarse. Además requiere de las polimerasas de la célula hospedadora para replicar el genoma viral y, por lo tanto, son altamente

dependientes del ciclo celular. Para que pueda realizarse la infección y la producción de progenie del virus se requiere que la célula esté en la fase de replicación, que es cuando las polimerasas de la célula están activas. (6, 11,12).

Características del virus CMV

El CMV, también llamado Herpes virus 5. Pertenece a la subfamilia Betaherpesvirinae, de la familia Herpesviridae. La familia herpesvirus incluye los al herpes simple tipo 1 y 2, varicela zóster y el virus Epstein-Barr; que junto con el CMV, es la principal causa de la mononucleosis. Estos virus comparten la habilidad de permanecer latentes en el cuerpo durante largos periodos (1, 4).

Su nombre alude al aumento de tamaño que se observa en las células infectadas producto del debilitamiento del citoesqueleto. Tiene un genoma de ADN lineal, de doble hebra, de aproximadamente 229 kbps y es el miembro más grande de la familia de herpesvirus (1, 4).

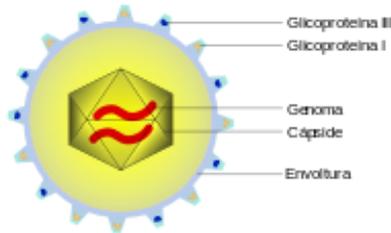


Ilustración 1. Esquema de un virus CMV

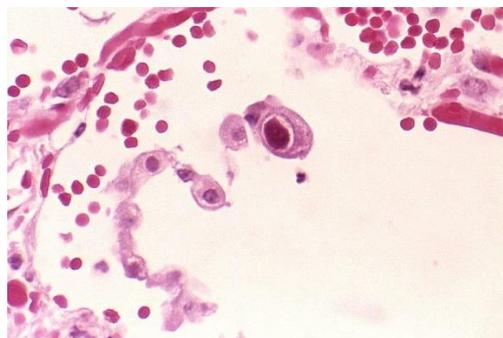


Ilustración 2. Neumocito infectado por CMV

Epidemiología del CMV

Las infecciones por herpesvirus del sistema nervioso central (SNC) son una causa importante de morbilidad y mortalidad, incluyendo secuelas neurológicas a largo plazo. (1).

La infección por CMV es frecuente a nivel mundial. En Europa se reporta una prevalencia de 40%, mientras en África el 100% (4). Staras en un estudio del 2006 reporta una seroprevalencia de aproximadamente el 40% en adolescentes y cercana al 90% en adultos (del periodo 1988-1996) (7); y del 0.5 a 5% de los recién nacidos. Su sintomatología no es específica, el virus permanece en el individuo toda la vida, se presenta en forma recurrente, y durante la recurrencia es fuente de contagio (1, 2).

La infección del SNC asociada con el CMV ocurre predominantemente en el período perinatal, pero también puede verse raramente en niños y adultos, especialmente en individuos inmunocomprometidos. Aunque los avances en los agentes antivirales han conducido a mejores resultados, todavía hay una necesidad de tratamientos más eficaces. (1)

La infección congénita por CMV es la infección congénita más común en el mundo (1). Demmler en 1991 reporta aproximadamente el 1% de los nacidos vivos en los Estados Unidos con CMV. Y cada año 30 a 40 mil niños nacen con CMV congénito y más de 9 mil de estos niños sufren secuelas (8).

En los estados unidos el 58.9% de los menores de 6 años estarían infectados por CM.V (7). Esta seroprevalencia es similar a la reportada en Inglaterra y Alemania. (9, 10) Esta es más alta que la estimada en Canadá. Y mucho más baja que las reportadas en Israel, Arabia Saudita, Perú y Chile. Se ha observado que la seroprevalencia incrementa con la edad, con un 36.3% entre los 6-11 años hasta un 90% en mayores de 80 años (7). En un estudio realizado en San Luis Potosí, México en 725 recién nacidos evaluados por infección por CMV, encontraron serología positiva en 0.89% (11).

Patogenia del CMV

El CMV es un virus frecuente, puede infectar hasta 50 - 80 % de las personas en el transcurso de la vida, pero es raro que se manifieste como enfermedad. La patogenia es similar a los otros virus de la familia, aunque no presenta un cuadro clínico definido. Permanece en forma latente en los leucocitos mononucleares y en órganos como riñón y corazón; se reactiva principalmente en condiciones de inmunosupresión y es muy frecuente en enfermos con SIDA. La inmunidad celular es esencial para resolver y controlar esta infección. (2)

La infección inicial por CMV, que puede provocar algunos síntomas, siempre es seguida por una infección prolongada asintomática, en la que el virus queda latente. Una alteración importante del sistema inmunitario, por medicación o enfermedad, puede reactivar el virus. Por lo tanto afectara a personas inmunocompetentes como inmunodeprimidas. Es en los pacientes inmunodeprimidos su infección puede ser grave o fatal así también para los fetos durante el embarazo. Sin embargo, en el resto también se han descrito afecciones tales como el síndrome similar a mononucleosis, faringitis, linfadenopatías o artralgias, hepatitis. (2)

La afectación del SNC en la infección congénita por CMV comienza con la propagación viremica diseminada, incluyendo las células endoteliales del cerebro y las células epiteliales del plexo coroideo. De las células endoteliales del cerebro, el virus se propaga a los astrocitos contiguos. Desde el plexo coroideo, el virus se propaga a las superficies ependimales a través del líquido cefalorraquídeo (LCR). Una vez infectadas estas células, el virus experimenta una replicación continua que conduce a cuerpos de inclusión intranuclear característica y muerte celular. A medida que los anticuerpos se producen en la cara de la replicación vírica continua, también se forman complejos inmunes, lo que conduce a un daño inmunomediático (3).

Las inmunoglobulinas que atraviesan la barrera placentaria, sobre todo Ig G, sirve para proteger al recién nacido de muchas infecciones hará que comienza a producir

sus propias inmunoglobulinas como respuesta a estímulos. Por tanto en recién nacidos pueden ser positivas las IgG por paso de las Ig maternas (4).

Transmisión

El virus principalmente ataca a las glándulas salivales y con frecuencia el riñón donde se replica, eliminándose por la saliva y la orina, durante mucho tiempo, lo cual facilita su aislamiento. También se transmite en transfusiones de sangre y en trasplantes de órganos. (4)

Existen la transmisión congénita y perinatal, y se le considera como un agente etiológico importante de defectos congénitos. La infección congénita por CMV es la consecuencia de la infección materno-fetal, con la mayoría de los casos congénitos sintomáticos que ocurren debido a la infección materna asintomática (2, 12)

En los países donde la inmunización por rubéola se ha llevado a cabo durante varios años y de manera exitosa, el citomegalovirus es actualmente el agente viral principal que ocasiona trastornos congénitos. La infección por citomegalovirus puede reactivarse varias veces durante el embarazo, por lo que es recomendable tomar muestras de orina para cultivar el virus durante el transcurso del embarazo (12).

El CMV es más perjudicial para el feto cuando la madre sufre una infección primaria que la que ocurre como resultado de una infección materna recurrente. Cuando una infección recurrente está presente, la tasa de transmisión al feto es de aproximadamente 1,5%, pero también puede tener déficit neurológico (13). La manera más fácil de identificar una primo infección es por el título de inmunoglobulinas IgM anti-citomegalovirus (12).

No se tienen datos confiables sobre el porcentaje de niños con secuelas debidas a citomegalovirus, pero se conoce que 5-10% de los niños nacidos con inclusiones por citomegalovirus presentaran secuelas congénitas importantes y que 5-10% tiene problemas de audición; y no se dispone de vacuna (12).

Técnicas para determinar el CMV

El diagnóstico de CMV se hace mediante los siguientes procedimientos (4):

1.- Citología exfoliativa: con coloración de Papanicolaou (hematoxilina y eosina), la cual muestra un 25-50% de positividad en las formas congénitas, este se realiza por la presencia de células citomegálicas, que son de gran tamaño (25 a 30 micrómetros) que presentan un cuerpo de inclusión intranuclear basófilo denso, ojo de lechuza o búho. Las células citomegálicas se encuentran en cualquier tejido del cuerpo y en la orina (4).

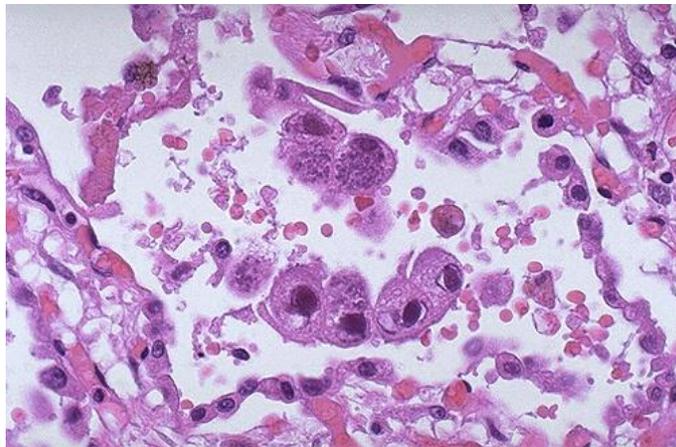


Ilustración 3. Neumocitos infectados: Se observan células con aumento de tamaño con grandes inclusiones intranucleares violetas y con un pequeño halo

2.- Microscopía electrónica se utiliza con preparación de distintos materiales.

3.- Cultivos en medios celulares: El CMV puede detectarse en muestras clínicas mediante cultivo celular convencional y en pruebas en Shell vial. El CMV produce un efecto citopático en fibroblastos diploides en 3 a 28 días, en promedio 7 días. Los Shell vial para CMV tiene una sensibilidad equivalente al cultivo celular convencional pero solo se necesitan 16 horas para conseguir los resultados.

4.- Métodos serológicos buscando anticuerpos por medio de inmunofluorescencia indirecta, anti-complemento o por el método de ELISA (3, 4)

En el inmunoensayo para antigenemia se usan anticuerpos monoclonales en una tinción indirecta de inmunoperoxidasa o inmunofluorescencia indirecta para detectar la proteína de CMV (pp65) en los leucocitos de sangre periférica, con esta solo se necesitan 3 a 5 horas para obtener los resultados (4).

Las reacciones inmunoenzimáticas son técnicas que se fundamentan en la unión antígeno-anticuerpo, son denominadas usualmente como pruebas de ELISA (del inglés Enzyme Immunosorbent Assay). Posee 3 etapas: se reacciona el antígeno con el suero del paciente. Si hubo unión antígeno-anticuerpo en la segunda etapa se agrega el conjugado (Ag anti-Ig unido a una enzima). Posteriormente se agrega un sustrato el cual reacciona con la enzima del conjugado dando una coloración a la cual se mide la absorbencia para interpretar el resultado (4).

CUADRO CLINICO

Dentro de las infecciones que constituyen el complejo TORCH, la más frecuente es la ocasionada por el CMV, y tiene la particularidad de dañar múltiples órganos y principalmente al sistema nervioso central (SNC). Como consecuencia afecta el neurodesarrollo y es causa de una elevada mortalidad (20-30%). Cuando existe seropositividad a la prueba de TORCH, pero la enfermedad es asintomática, 10-15% desarrollarán secuelas en los primeros dos años de vida (18). El CMV produce infecciones muy comunes, pero generalmente asintomáticas, en cualquier periodo de la vida, siendo más frecuentes en los niños (14).

Las infecciones congénitas por CMV ocurren más comúnmente a través de la transmisión intrauterina o transplacentaria, pero como el virus se sale en fluidos corporales, la transmisión también puede ser adquirida perinatalmente durante el parto o postnatalmente a través de la leche materna (3, 4).

De todos los niños nacidos con infección congénita por CMV, aproximadamente el 5-10% presentan enfermedad clínicamente evidente al nacer. Las características clínicas de la infección intrauterina incluyen restricción del crecimiento intrauterino, hepatoesplenomegalia, ictericia, trombocitopenia, petequias, y trastornos del SNC

(2, 3, 4). También puede dar casos de fiebre, neumonía, hepatitis, coriorretinitis, encefalitis o meningoencefalitis, miocarditis, anemia hemolítica y leucopenia. Aproximadamente dos tercios de los lactantes con infección congénita por CMV sintomática tienen alguna forma de afectación del SNC (3).

Según revisado por Dollard, las tasas de mortalidad verdaderas son difíciles de obtener y se ha informado que son tan altas como el 30% para los lactantes sintomáticos, pero más probable que el promedio de aproximadamente 5-10%. La muerte se debe generalmente a manifestaciones de infección extra SNC, como disfunción hepática o sangrado. Se estima que entre el 58% de los niños con infección congénita por CMV tienen secuelas permanentes, mientras que casi el 14% de los niños asintomáticos al nacer ya padecen secuelas permanente (14).

La hipoacusia neurosensorial, epilepsia, discapacidad intelectual, retraso psicomotor y del lenguaje, problemas de aprendizaje, coriorretinitis, atrofia del nervio óptico y defectos de la dentición son las consecuencias más comunes a largo plazo. A diferencia de las infecciones adquiridas posnatal no suelen asociarse con secuelas a largo plazo, aunque se ha reportado enfermedad aguda como hepatitis, trombocitopenia y sepsis en los prematuros de muy bajo peso al nacer. En los lactantes a término, las infecciones postnatales suelen ser asintomáticas pero llegan a presentar neumonitis en los primeros meses de vida. (3, 14).

ALTERACIONES NEUROLOGICAS POR CMV

Los fetos que están infectados a una edad gestacional más joven generalmente tienen un resultado peor que los infectados en una etapa posterior del desarrollo. Las infecciones que ocurren después del nacimiento son menos graves, y estos pacientes pueden incluso ser asintomáticos (13).

Desde el punto de vista neurológico se caracteriza por las siguientes manifestaciones: microcefalia, hipoacusia, trastornos motores, discapacidad intelectual, convulsiones y epilepsia sintomática a las diversas malformaciones

cerebrales (3). Otras alteraciones neurológicas incluyen coriorretinitis, que puede conducir a deterioro visual (13).

El deterioro cognitivo y neurológico está presente en aproximadamente el 6,5% de los niños con infección congénita por CMV que eran asintomáticos al nacer y la prevalencia global de déficits neurológicos entre estos pacientes es del 13,5%. Mientras que la hipoacusia neurosensorial es frecuente en los niños con infección congénita por CMV y está presente en el 10-15% de los niños infectados sintomáticos al nacer, aunque en otro 50% progresiva; estos con hallazgos de imágenes de las estructuras del oído interno normales (13).

El diagnóstico de la infección congénita por CMV puede ser difícil, este se establece en las primeras 3 semanas de vida basándose en el análisis de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de orina, saliva o sangre para determinar si el ADN del CMV está presente.

La neuroimagen es importante para el diagnóstico de la infección congénita por CMV, especialmente en lactantes y niños asintomáticos al nacer y para los cuales no se dispone de resultados serológicos de las primeras 3 semanas de vida. Además en los pacientes mayores con deficiencias neurológicas o retrasos en el desarrollo y que no recibieron un diagnóstico de la infección congénita por CMV al nacer, los hallazgos de neuroimagen pueden apoyar el diagnóstico. Estos hallazgos ayudan a predecir los resultados neurológicos en pacientes con infección congénita por CMV sintomática, y en algunos casos pueden indicar un diagnóstico alternativo (13).

EVALUACIÓN DE NEUROIMÁGENES PARA DIAGNOSTICO DE CMV

La ecografía craneal (US), la resonancia magnética (RM) y la tomografía computarizada (TC) se han utilizado para el diagnóstico y caracterización de la infección congénita por CMV, y cada modalidad tiene sus ventajas y desventajas. La ecografía puede realizarse a la cabecera en pacientes graves. La tomografía da una imagen más precisa, es rápido y bien tolerado aunque es

expuesto a radiación ionizante. La RM proporciona un excelente detalle anatómico sin el uso de radiación ionizante, pero los exámenes son largos y requieren que el niño permanezca quieto, por lo que puede requerir el uso de anestesia (13).

Los hallazgos de imágenes de la infección congénita por CMV incluyen calcificación intracraneal, ventriculomegalia, enfermedad de la sustancia blanca, trastornos de migración neuronal y microcefalia. No todos estos hallazgos se observan en todos los pacientes, y las anomalías pueden variar de leve a grave. De hecho, los resultados tomográficos pueden ser normales en hasta el 68% de los niños con infección congénita sintomática por CMV confirmada al nacer (13, 15).

El hallazgo de imagen que se encuentra con mayor frecuencia asociado a infección congénita por CMV es la calcificación intracraneal, que ocurre en el 34% -70% de los pacientes. La TC es altamente sensible por su representación y localización, en esta tiene un aspecto hiperdenso característico, y puede ser gruesa o fina y punteada. Por ultrasonido, la calcificación aparece como focos ecogénicos con o sin sombreado acústico. En la RM aparece como áreas de baja intensidad de señal en T2. Esta apariencia es especialmente evidente en las imágenes de eco de gradiente, que son muy sensibles para la representación de la calcificación intracraneal. En los pacientes con infección congénita por CMV, la calcificación con mayor frecuencia es gruesa y periventricular. En otros lugares, incluyendo dentro de los ganglios basales y el parénquima cerebral, calcificación aparece generalmente débil y punteada, una característica que ayuda a distinguir calcificación de ganglios basales debido a la infección CMV congénita de otras causas. (13)

Se han descrito diversas anomalías migratorias en pacientes con infección congénita por CMV, y pueden estar presentes en hasta el 10% de los pacientes. La lisencefalia, paquigiria y polimicrogiria difusa o focal son las anomalías migratorias más comunes. La esquizencefalia, y la displasia cortical son rara. (13)

Las anomalías de la sustancia blanca son comunes, ocurren en un 22%. En la TC pueden aparecer como áreas de baja atenuación; sin embargo, la RM es más

sensible para describir la extensión de la enfermedad. En las imágenes de RM en T2, aparecen como áreas de hiperintensidad con respecto a la sustancia blanca adyacente normalmente mielinizada. En niños mayores, la mielinización retardada es una manifestación de la enfermedad de la sustancia blanca en pacientes con infección congénita por CMV. Las anomalías de la sustancia blanca descritas en pacientes con infección congénita por CMV pueden demostrar una variedad de patrones, todos los cuales se manifiestan como áreas de hiperintensidad en las imágenes de FLAIR ponderadas en T2. Tales anomalías pueden ser focales, parciales o confluentes. Otros patrones descritos incluyen un patrón de afectación difuso o aleatorio. (13)

Los quistes periventriculares son áreas quísticas adyacentes a los ventrículos en la TC, RM y US. Han sido reportados en una variedad de localizaciones, pero son particularmente comunes adyacentes a los lóbulos temporales anteriores, donde a menudo se asocian con anomalías de la sustancia blanca. También se han reportado quistes adyacentes a los polos occipitales de los ventrículos laterales y dentro de la materia blanca frontoparietal. En la RM en T2, las áreas hiperintensidad de señal son un hallazgo indicativo de vacuolización antes de la formación de quistes francos; mientras que en el FLAIR se muestra como áreas hipointensas. (13)

La atrofia cerebral obedece a la disminución del volumen encefálico. Puede manifestarse como microcefalia, ventriculomegalia o hipoplasia cerebral y/o cerebelosa. La microcefalia se asocia con una pérdida generalizada de volumen cerebral. La hipoplasia cerebelosa aparece como el ensanchamiento de sus folias y aumento de LCR de la fosa posterior. La ventriculomegalia se observa como microcistos o focos ecogénicos a lo largo de los bordes laterales de los ventrículos laterales; mientras en la TC y RM se observa aumento del tamaño de los ventrículos laterales. (13)

Las adherencias ventriculares se pueden visualizar en la RM, TC y US, como finas hebras de tejido que atraviesan los ventrículos. Mientras la vasculopatía

Lenticulostrada se observa por ultrasonido como rayas ecogénicas curvilíneas unilaterales o bilaterales dentro de los ganglios basales y tálamos; este no es un hallazgo específico por lo tanto se deben identificar otras alteraciones para el diagnóstico de infección congénita por CMV. Otro hallazgo adicional será la hemorragia intracraneal. (13)

Hallazgos de imagen de la infección congénita por CMV según el tiempo de infección

Segundo trimestre temprano (antes de 18 semanas): Debido a que las neuronas se forman entre 8 y 20 semanas de gestación, la característica principal de infección en este periodo es la pérdida de neuronas y glía. Los niños con infección temprana tienden a tener secuelas clínicas más graves que los infectados posteriormente. Los hallazgos de neuroimágenes incluyen lisencefalia con corteza fina, hipoplasia cerebelosa y ventriculomegalia. También mielinización retardada y calcificación periventricular (13).

Segundo Trimestre Tardío (18-24 Semanas): Se caracterizan por trastornos de migración neuronal como polimicrogiria, hipoplasia cerebelosa y, ocasionalmente, esquizecefalia. La ventriculomegalia también es común, aunque es menos grave que en aquellos que están infectados tempranamente (13).

Tercer Trimestre (después de 26 Semanas): En este periodo las alteraciones están asociadas con mielinización retardada, dismielinización y alteración de la sustancia blanca. La calcificación periventricular es común y puede haber hemorragia intracraneal. No suele haber trastornos de migración neuronal (13).

Hallazgos de imagen de la infección por CMV adquirida

Meningoencefalitis. El aspecto de imagen es inespecífico y se asemeja al de la meningoencefalitis causada por otros virus. En la RM se pueden ver como áreas corticales y subcorticales de hipointensas en T1 e hiperintensas en T2. Los lóbulos

frontal y parietal son más susceptibles a la infección y el realce meníngeo es común. En algunos pacientes, los resultados de imágenes son normales. Este diagnóstico se apoya con datos clínicos y sobre la base del análisis del LCR. (13)

Ventriculoencefalitis: Los hallazgos por imágenes incluyen el aumento periventricular y los de la meningoencefalitis. Ventriculomegalia o hidrocefalia también pueden estar presentes, así como la parálisis de algún nervio craneal, que demuestra el realce en las imágenes de RM. Esto es en RM incluyen hipointensidad de la sustancia blanca periventricular en imágenes T1 e hiperintensidad en T2. La hiperintensidad periventricular observada en las imágenes ponderadas en T2 puede opacada por la intensidad de señal del LCR adyacente, a menudo la hiperintensidad es más evidente con las secuencias FLAIR. (13)

Lesiones de masa cerebral. Las lesiones cerebrales en masa son una manifestación rara de la infección por CMV del SNC. (13)

ANTECEDENTES

En un realizado en Bologná, Italia de Enero 1997 a Diciembre 2003 donde se estudiaron 99 recién nacidos de mujeres con infección primaria, recurrente o indefinida de CMV durante el embarazo. De los cuales se realizó una corte de seguimiento durante 12 meses, y se encontró 58 niños con infección congénita de citomegalovirus durante periodo neonatal. Solo 22 de los 58 recién nacidos tuvieron una infección sintomática por laboratorio y diversas manifestaciones clínicas. Los hallazgos clínicos encontrados respecto al desarrollo neurológico incluyeron microcefalia (7/22, 31.8%), convulsiones y anomalías motoras o posturales (2/22, 9%), coriorretinitis (1/21, 4.7%) y en 45% (10/22) se encontró más de uno de los anteriores. Las anomalías de neuroimagen que se reportaron fueron calcificaciones cerebrales en 42.8% (9/21), ventriculomegalia en 38% (8/21) y otras anomalías en 23.8% (5/21), así como un 66.6% (14/21) con más de una alteración por neuroimagen. Entre las otras anomalías de neuroimagen se

encontraron dos casos de quistes periventriculares, 1 caso de hiperecogenicidad de vasos lenticuloestriados, 1 caso de hemorragia intraventricular grado I en un recién nacido de término y 1 caso de radiolucencias periventriculares. Deciden excluir a los lactantes con cambios transitorios en paraclínicos como trombocitopenia, ALT de 80 U/L, e hiperecogenicidad de los vasos lenticuloestriados; dejando solamente a 15 recién nacidos como sintomáticos. Clínicamente 4 de 15 recién nacidos sintomáticos presentaron retraso psicomotor y/o déficit neurológicos (15).

Gutiérrez y colaboradores en 1999 realizan un estudio en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE, México DF. Donde se reporta la experiencia clínica con relación al diagnóstico de la infección congénita por citomegalovirus. Se analizaron las historias clínicas de 11 niños en los que se sospechó la infección por CMV. Clínicamente presentaron microcefalia (8/ 11), déficit motor espástico (9/11), convulsiones (8/11), hipoacusia (4/9). Serológicamente todos mostraron IgG elevada y en dos IgM positiva; uno falleció por enfermedad activa (neumonitis). La tomografía craneal computada mostró calificaciones periventriculares en dos niños, la atrofia corticosubcortical en nueve de los 11 y colpocefalia en uno; un quiste porencefálico frontal izquierdo se encontró en otro. De tres estudios de resonancia magnética se encontraron dos normales y uno mostró hiperintensidades en la sustancia blanca bilateral en T2 y en los ganglios basales. Conclusión: en la población de niños hospitalizados la frecuencia de esta infección fue de 2.5%. Los datos de alerta son: microcefalia, hipotonía y convulsiones. Los hallazgos radiológicos incluyen atrofia corticosubcortical, calcificaciones subependimarias, trastornos de la migración neuronal y alteraciones derivadas de vasculitis. Las pruebas como la neuroimagen, identifican a los pacientes asintomáticos con riesgo de secuelas (14).

González Flores realizó un estudio durante el periodo comprendido de Enero de 1995 a Diciembre de 2001, para conocer la incidencia de la enfermedad en pacientes captados por el servicio de infectología pediátrica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, y conocer los hallazgos clínicos que motivaron la

sospecha diagnóstica. Con un total de 9 pacientes, donde el hallazgo clínico predominante fue la hepatomegalia. La pauta diagnóstica fue la serología positiva para IgM. Se reportó un caso de un niño de 2 años de edad con espasmos infantiles. En este estudio se concluye como causa principal la infección congénita e infección en pacientes inmunocomprometidos (16).

En el 2005, Cabrera López realizó un estudio en mujeres derechohabientes del Hospital Regional Adolfo López Mateos, del ISSSTE en la ciudad de México cuyo objetivo fue determinar los niveles séricos de IgG en pacientes del servicio de medicina materno fetal y su relación con alteraciones ecográficas en el feto como diagnóstico de infección congénita, en el periodo mayo 2013 a diciembre 2015. Se evaluaron 246 pacientes, de las cuales 134 corresponden al 2° trimestre de gestación, 94 al tercer trimestre y 18 al primero. En 7 fetos se encontraron hallazgos ecográficos relacionados a RCIU. Y 6 de los 246 fetos presentaron alteraciones del SNC como calcificaciones y ventriculomegalia. (17)

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La infección por CMV es común en todo el mundo y su prevalencia es inversamente proporcional al nivel socioeconómico (18) de la población y puede ser superior al 90% en los países en desarrollo. Y es la causa más común de infección congénita, su prevalencia varía entre 0,2%-2,2% de todos los niños nacidos (19), como se reporta en estudios de cohortes de 1977-1986 en Londres con 4.6/ 1 000 nacimientos (0.46%) y Suecia con 3.2/1 000 (0.32%). En estudios más recientes se reportan 0,2% -0,5% de los recién nacidos en Europa (20), 1.9% en Brasil (18) y hasta 3.08% niños con prematurez (21).

Aproximadamente el 10-15% son sintomáticos al nacer (18, 19, 20). Se reporta hasta 18% en Malmö Suecia, y 5% en Londres (20). En un estudio realizado entre 2010-2012 en Brasil se reportaron solo 4% de pacientes sintomáticos, 1 de 25 recién nacidos vivos (18). Aunque el 85-90% de los casos son asintomáticos al nacer, el 5% al 60% de estos desarrollaran síntomas o secuelas a largo plazo, como alteración de la audición, visión, desarrollo psicomotor y mental.

La infección congénita no siempre es reconocida por los médicos que establecen el primer contacto con estos pacientes, esto por el tipo de manifestación variable a la edad en que son vistos por primera vez. El hecho de que la embarazada haya presentado durante la gestación una amenaza de aborto o bien un síndrome parecido a mononucleosis, o que al nacer el neonato sea prematuro o de peso bajo, con microcefalia, ictericia, hepatoesplenomegalia, o sepsis sin germen aislado pueden ser datos orientadores para pensar en el diagnóstico de infección congénita por CMV. En edades posteriores las alteraciones en el neurodesarrollo y las convulsiones permiten sospechar la enfermedad (3, 14).

El diagnóstico precoz de la infección congénita por CMV y el seguimiento clínico son esenciales para detectar la enfermedad, y dependiendo de su expresión prevenir severidad de las secuelas o bien mejorar la calidad de vida. La mayoría de

estudios para determinar la infección citomegalovírica congénita son pruebas serológicas, algunos median títulos de inmunoglobulina G y M en el niño o en la madre para determinar la infección activa durante el embarazo (20). Otros realizan PCR en muestras de sangre, orina o saliva de recién nacidos; pero estas deberán ser realizadas entre la 2da-3ra semana de vida para encontrarlas positivas (18, 19, 20, 21).

O ser negativas si la infección no está activa. Por otro lado, está la población que al nacer tiene una exploración física normal y desarrolla epilepsia y/o retraso del neurodesarrollo en los primeros años de vida, dificultándose el diagnóstico congénito con el incremento de la edad. Por el contrario encontrar los hallazgos radiológicos característicos de esta infección por citomegalovirus asegura su diagnóstico congénito (3, 13).

El diagnóstico serológico de citomegalovirus congénito suele ser difícil, sin embargo se ha demostrado en diversos estudios la asociación de alteraciones en la morfología cerebral y la infección congénita por CMV. Por lo tanto por medio de la neuroimagen se puede realizar el diagnóstico de CMV congénito, y contribuir a reportar datos epidemiológicos en nuestro hospital.

III. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuáles son las manifestaciones clínicas neurológicas y hallazgos neuro-imagenológicos en pacientes pediátricos con diagnóstico de citomegalovirus congénito?

IV. JUSTIFICACIÓN

En nuestro país, muchos niños con infección congénita por CMV permanecen sin ser detectados por que en la mayoría de los hospitales las pruebas de serología no son incluidas en el control prenatal. Esto por diferentes causas como son la falta de presupuesto de hospitales y clínicas, e incluso el desconocimiento de la patología por el personal de salud.

El 50-60% de los padecimientos neurológicos inicia en la edad pediátrica. De estos, las malformaciones cerebrales son un porcentaje importante. Es por lo que el diagnóstico de citomegalovirus congénito como causa de estas malformaciones es de importancia para iniciar su tratamiento oportuno y así disminuir las presencia de secuelas.

Además por ser un hospital de tercer nivel, somos el centro de referencia de una gran población. La mayoría de los pacientes visto en la consulta externa tienen su primer valoración en etapa de lactancia o incluso a mayor edad, y con esto disminuye la oportunidad de encontrar los títulos de inmunoglobulina G y M positivos.

Por todo esto, el diagnóstico suele ser difícil y el abordaje multidisciplinario se difiere con frecuencia. Los casos que aquí se informan tienen como finalidad evaluar la neuroimagen como pauta diagnóstica de la enfermedad. Además de establecer el diagnóstico es posible ofrecer acciones de rehabilitación, seguimiento y medidas preventivas para la familia.

V. OBJETIVOS

Objetivo general

- Describir las manifestaciones clínicas neurológicas y los hallazgos neuroimagenológicos en pacientes pediátricos con diagnóstico de citomegalovirus congénito en el periodo comprendido de 1° de Enero 2015 al 30 de Septiembre del 2017.

Objetivos específicos

- Describir las características demográficas de la población pediátrica con el diagnóstico de citomegalovirus congénito.
- Describir los síndromes epilépticos más frecuentes de la población pediátrica con diagnóstico de citomegalovirus congénito.
- Describir las diferentes alteraciones en el neurodesarrollo de la población pediátrica con diagnóstico de citomegalovirus congénito.
- Determinar las alteraciones imagenológicas en estudios tomográficos y por resonancia magnética, de mayor y menor frecuencia en nuestra población pediátrica con diagnóstico de citomegalovirus congénito.
- Describir otros hallazgos o manifestaciones asociadas a CMV congénito.

VI. HIPÓTESIS: por la naturaleza del estudio no se requirió planteamiento de hipótesis.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

a) Clasificación del estudio: descriptivo retrospectivo.

b) Universo de estudio: Pacientes pediátricos desde los 0 días hasta los 15 años 11 meses en seguimiento por Neurología Pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Occidente desde Enero de 2015 a Septiembre de 2017.

c) Criterios de selección:

▪ **Criterios de inclusión**

- Pacientes de ambos géneros
- Entre 0-15 años 11 meses
- Diagnóstico de CMV congénito
- Contar con estudio de imagen (tomografía y/o resonancia magnética de cráneo).

- Contar con serología TORCH el paciente y la madre
- **Criterios de no inclusión**
- Expedientes que se encuentren incompletos.
- Diagnostico de etiología infecciosa congénita diferente a CMV.
- Diagnostico confirmatorio de otra patología que puede ser causa de los hallazgos imagenológicos.

d) Operacionalización de las variables:

Variables dependientes			
CMV	Cualitativa nominal	Presente No presente	Frecuencias y porcentajes
Variables independientes			
Variable	Tipo de variable	Unidad de medición	Análisis estadístico
Edad del paciente al diagnostico	Cuantitativa discreta	Meses y/o Años	Medianas y rangos
Edad actual	Cuantitativa discreta	Meses y/o Años	Medianas y rangos
Sexo	Cualitativa dicotómica	1.Hombre 2.Mujer	Frecuencias y porcentajes
Percentil del perímetro cefálico	Cualitativa nominal	1.-Perímetro normal 2.- Microcefalia 3.- Macrocefalia	Frecuencias y porcentajes
Ig G CMV	Cualitativa ordinal	< 4 aU/ml negativo 4-5 aU/ml es dudoso > 6 aU/ml es positivo	Frecuencias y porcentajes
Ig M CMV	Cualitativa ordinal	< 0.7 negativo 0.7-0.9 es dudoso > 0.9 es positivo	Frecuencias y porcentajes
Edad materna	Cuantitativa discreta	Años	Medianas y rangos
Ig G CMV materna	Cualitativa ordinal	< 4 aU/ml negativo 4-6 aU/ml es dudoso > 6 aU/ml es positivo	Frecuencias y porcentajes
IgM CMV materna	Cualitativa ordinal	< 0.7 negativo 0.7-0.9 es dudoso > 0.9 es positivo	Frecuencias y porcentajes
Alteración del neurodesarrollo	Cualitativa nominal	1.- Desarrollo psicomotor normal 2.-Retraso global del neurodesarrollo 3.-Trastorno del espectro autista 4.-Trastorno de lenguaje	Frecuencias y porcentajes
Tipos de síndrome epiléptico	Cualitativa nominal	1.- Sin crisis epilépticas 2.- Síndrome de Ohtahara	Frecuencias y porcentajes

		<ul style="list-style-type: none"> 3.- Síndrome de West 4.- Síndrome de Lennox Gastaut 5.-Epilepsia del lóbulo temporal 6.-Epilepsia del lóbulo frontal 7.-Epilepsia del lóbulo parietal 8.-Epilepsia del lóbulo occipital 	
Hallazgos radiológicos	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> 1.- Calcificación intracraneal 2.- Trastorno de migración neuronal 3.- Anomalías de la sustancia blanca (Leucoencefalopatía) 4.- Quistes periventriculares 5.- Atrofia cerebral 6.- Atrofia cerebelosa 7.- Ventriculomegalia 8.-Adherencias ventriculares 9.- Hemorragia intracraneal 10.-Otras 	Frecuencias y porcentajes
Otros hallazgos o manifestaciones asociadas a CMV congénito.	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> 1.- Alteración oftalmológica o presencia de corioretinitis 2.- Potenciales evocados visuales 3.- Diagnóstico de hipoacusia 4.- Potenciales evocados auditivos de tallo cerebral 5.-Alteración hepática 6.- Cardiopatía 	Frecuencias y porcentajes

a) Definición operacional de variables:

Infección por CMV: Se referirá a la infección congénita por CMV diagnosticada de acuerdo a la variabilidad de su expresión clínica, así como también el contar con PCR positivo para CMV en las primeras 3 semanas de vida lo cual indicaría que se trata de una infección prenatal o postnatal por transmisión placentaria.

Edad del paciente al diagnóstico: Lapso de tiempo que transcurre desde el nacimiento hasta el momento de diagnóstico de CMV congénito, en este caso será evaluado en años y meses cumplidos al momento del diagnóstico.

Edad: Lapso de tiempo que transcurre desde el nacimiento hasta la actualidad, en este caso será evaluado en años y meses cumplidos al momento del diagnóstico.

Género: Condición orgánica que distingue lo femenino de lo masculino.

Perímetro cefálico: Medida tomada en centímetros de la circunferencia de la cabeza tomando como punto de referencia la parte más ancha de la frente encima de las cejas, por encima de las orejas y la prominencia occipital; tomada con una cinta métrica que no se pueda estirar.

En caso de recién nacidos prematuros se corrige la edad gestacional para obtener la edad posnatal real, hasta los 18 meses. (22)

Percentil del perímetro cefálico: perímetro cefálico normal: Rango entre +2 y -2 desviaciones estándar de la media del perímetro cefálico para la edad según tablas de la OMS. Microcefalia: más de 2 desviaciones estándar por debajo de la media del perímetro cefálico para la edad según tablas de la OMS. Macrocefalia: más de 2 desviaciones estándar por arriba de la media del perímetro cefálico para la edad según tablas de la OMS. (23, 24)

Nivel sérico de Ig G e Ig M: en nuestra unidad hospitalaria esta prueba es realizada con los test de la marca BioMérieux SA, llamadas VIDAS CMV IgG (CMVG) y VIDAS CMV IgM (CMVM) respectivamente. Ambas son pruebas inmunoenzimática automatizada cuantitativa para IgG y cualitativa para IgM, que permite detección de las IgG e IgM anticitomegalovirus en suero humano con la técnica ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay). Para CMVG el resultado se define como negativo si es menor de 4 aU/ml, dudoso de 4-5 aU/ml, y positivo cuando es mayor de 6 aU/ml. Para CMVM el resultado menor de 0.7 es negativo, de 0.7-0.9 es dudoso, y mayor de 0.9 es positivo.

Nivel sérico de Ig G e IgM CMV materna: Sera el resultado de la prueba inmunoenzimática realizada a la madre.

Edad materna: La edad materna corresponde a la edad que tenía la madre al momento de nacer su hijo, en este caso será evaluado en años.

Alteración del neurodesarrollo: Se caracterizan por déficits en el desarrollo que producen limitaciones en áreas específicas o limitaciones globales; del funcionamiento intelectual y del comportamiento adaptativo. Estas alteraciones se dividen en tres grupos: Retraso Global del Desarrollo (RGD) / Discapacidad intelectual (DI), Trastornos del espectro autista y Trastorno específico del lenguaje.

- Retraso global del desarrollo: Es el retraso de 2 desviaciones estándares en comparación con las habilidades esperadas para su edad en 2 o más de las áreas del desarrollo, que incluyen motor fino y grueso; lenguaje y habla; funciones cognitivas; desarrollo personal social y actividades de la vida diaria.

- Trastorno del espectro autista: Se denomina cuando cumple o tuvo el antecedente de deficiencias en la comunicación social y en la interacción social; patrones repetitivos de comportamiento, intereses o actividades. Y que estas alteraciones no se explican mejor por la discapacidad intelectual o por el retraso global del desarrollo.

- Trastorno específico del lenguaje: Es un trastorno que retrasa la adquisición del lenguaje en niños que no tienen pérdida de audición ni ninguna otra causa.

Síndromes epilépticos: Trastorno epiléptico con características distintivas como tipo de crisis, edad de presentación, registro electroencefalográfico, tendencia evolutiva y respuesta a fármacos. La ILAE incluye los siguientes:

- Síndrome de Ohtahara: También llamado encefalopatía epiléptica infantil temprana con brote de supresión, de la etapa neonatal que se caracteriza por espasmos tónicos, electroencefalograma con periodos de supresión de voltaje y paroxismos de polipuntas generalizados.

- Síndrome de West: Encefalopatía epiléptica dependiente de edad, de inicio en el lactante. Tiene como características presencia de espasmos infantiles, retraso psicomotor y el electroencefalograma de patrón hipsarrítmico.

- Síndrome de Lennox Gastaut: Encefalopatía epiléptica que presenta crisis de diversos patrones (parciales, tónico-axiales, atónicas, mioclónicas, ausencias atípicas y tónico-clónicas), retraso mental y electroencefalograma con complejos de punta onda lenta de 1.5-2 Hz dentro de un ritmo de fondo desorganizado.

- Síndromes caracterizados por crisis precipitadas por factores y localización específicos: Dependerá del origen de la actividad epileptiforme, se puede dividir como epilepsia del lóbulo temporal, epilepsia del lóbulo frontal, epilepsia del lóbulo parietal y epilepsia del lóbulo occipital.

Hallazgos radiológicos: Incluyen los siguientes:

Calcificación intracraneal: Tiene un aspecto hiperdenso grueso o fino en tomografía. En la resonancia magnética aparece como áreas de hipointensidad en T2, especialmente evidente en las imágenes de eco de gradiente T2. La localización más frecuente es periventricular, también se observa en ganglios basales y el parénquima cerebral.

Trastorno de migración neuronal: En los trastornos de migración neuronal se incluyen la lisencefalia, paquigiria, polimicrogiria, esquizecefalia, la displasia cortical.

Anomalías de la sustancia blanca: En la TC puede aparecer como áreas hipodensas. En RM aparecen como áreas de hiperintensidad (en imágenes T2) con respecto a la sustancia blanca adyacente normalmente mielinizada. En niños mayores, se puede observar como mielinización retardada, áreas de hiperintensidad en las imágenes de FLAIR ponderadas en T2. Tales anomalías pueden ser focales, parciales o confluentes.

Quistes periventriculares: Son áreas quísticas adyacentes a los ventrículos en diversas localizaciones, son comunes adyacentes a los lóbulos temporales anteriores y a los polos occipitales de los ventrículos laterales o dentro de la materia blanca frontoparietal.

Atrofia Cerebral. La atrofia obedece a la disminución del volumen encefálico.

Hipoplasia cerebelosa: aparece como el ensanchamiento de sus folias y aumento de LCR de la fosa posterior.

Ventriculomegalia. En TC o RM es el aumento del tamaño de los bordes de los ventrículos laterales.

Adherencias Ventriculares. Se pueden visualizar en la RM, TC y US, como finas hebras de tejido que atraviesan los ventrículos.

b) Cálculo de la muestra:

Por la naturaleza del estudio se incluyó a todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

c) Desarrollo del estudio:

Se revisaron expedientes electrónicos y físicos tomados del archivo médico, seleccionándolos a partir del concentrado de diagnósticos del servicio de Neurología pediátrica de la consulta externa y hospitalización durante el periodo de 1° de Enero de 2015 al 30 de Septiembre de 2017, que tengan diagnóstico de infección citomegalovírica congénita. Se analizó cada expediente y en aquellos que cumplieron con los criterios de inclusión se registraron en las hojas de recolección de datos (Anexo 1). Si en el análisis se determinó expediente incompleto, coinfección congénita algún otro del complejo TORCH u otra causa de los hallazgos imagenológicos se excluyeron del estudio.

d) Análisis de datos

Se realizó estadística descriptiva de acuerdo del tipo de variables:

- a. Las variables cualitativas se evaluaron con frecuencias y porcentajes
- b. Las variables cuantitativas usaron medidas de tendencia central y de dispersión, se analizaron de acuerdo a su curva de distribución:
 - Si presentan distribución simétrica se usó media y desviación estándar
 - Para las de curva no simétrica se usó medianas y rangos.

Se realizó una base de datos en el programa Excel de Office 2010 y el análisis estadístico se realizó con ayuda del programa SPSS versión 23.0.

VIII. ASPECTOS ÉTICOS

El estudio pertenece a categoría de riesgo grado I de la ley general de salud donde se establece que no se somete a los pacientes a riesgo extra al establecido ya que el estudio consiste en una revisión de expediente, por lo que no amerita firma de consentimiento informado por el familiar o representante legal del paciente para el estudio.

El estudio se adapta a los principios establecidos a nivel mundial en materia de investigación en la declaración de Helsinki de 1975 enmendada en 1989. También se sujeta este protocolo a los principios éticos de la buena práctica de la investigación médica.

Se siguió la NORMA Oficial Mexicana NOM-024-SSA3-2010, que establece los objetivos funcionales y funcionalidades que deberán observar los productos de Sistemas de Expediente Clínico para garantizar la interoperabilidad, procesamiento, interpretación, confidencialidad, seguridad y uso de estándares y catálogos de la información de los registros electrónicos en salud.

La información obtenida es confidencial y solo se utilizó con fines de investigación. El protocolo se sometió a revisión al Comité Local de Investigación y Ética en Salud de la UMAE Hospital de Pediatría CMNO.

IX. ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

a) Cronograma de actividades

	Junio	Agosto	Sept	Octubre	Nov	Enero	Febrero
	Julio				Dic		
Selección de la bibliografía							
Elaboración del protocolo							
Autorización por comité de Investigación y Ética							
Recolección de datos y revisión de expedientes							
Análisis estadístico y conclusiones							
Presentación del protocolo al comité de ética							
Impresión de la tesis							

b) Recursos materiales

- Lápices, bolígrafo, hojas blancas, engrapadora, archivero, separadores
- Computadora, impresora.
- SPSS versión 21.0, Office 2010: Word, Excel, Power Point.
- Expediente electrónico y físico de los pacientes.

c) Recursos humanos

- Investigador principal encargado de la elaboración del protocolo: Médico residente de Neurología pediátrica de 2º año en formación
- Asesor clínico y director de tesis: Médicos con especialidad en Neurología Pediátrica adscritos al servicio de Neurología pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría CMNO.
- Asesor metodológico: Con grado y formación en investigación.

d) Financiamiento:

Los gastos de atención a los pacientes ya han sido cubiertos por la UMAE Hospital de Pediatría CMNO. Los recursos necesarios para el desarrollo de la investigación serán financiados en su totalidad por el investigador principal sin generar ningún gasto para la institución o los colaboradores. No se requirió de financiamiento externo, ya que únicamente fue de recolección de datos.

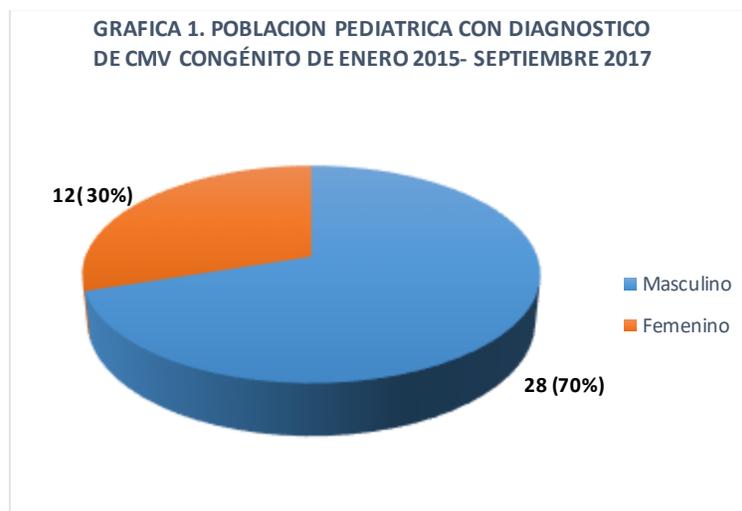
e) Experiencia del grupo:

La UMAE Hospital de Pediatría CMNO cuenta con las instalaciones, material, recursos técnicos y humanos para la atención especializada del paciente con diagnóstico de CMV congénito, además de ser un centro de referencia del Occidente del país, que recibe un importante número de casos al año.

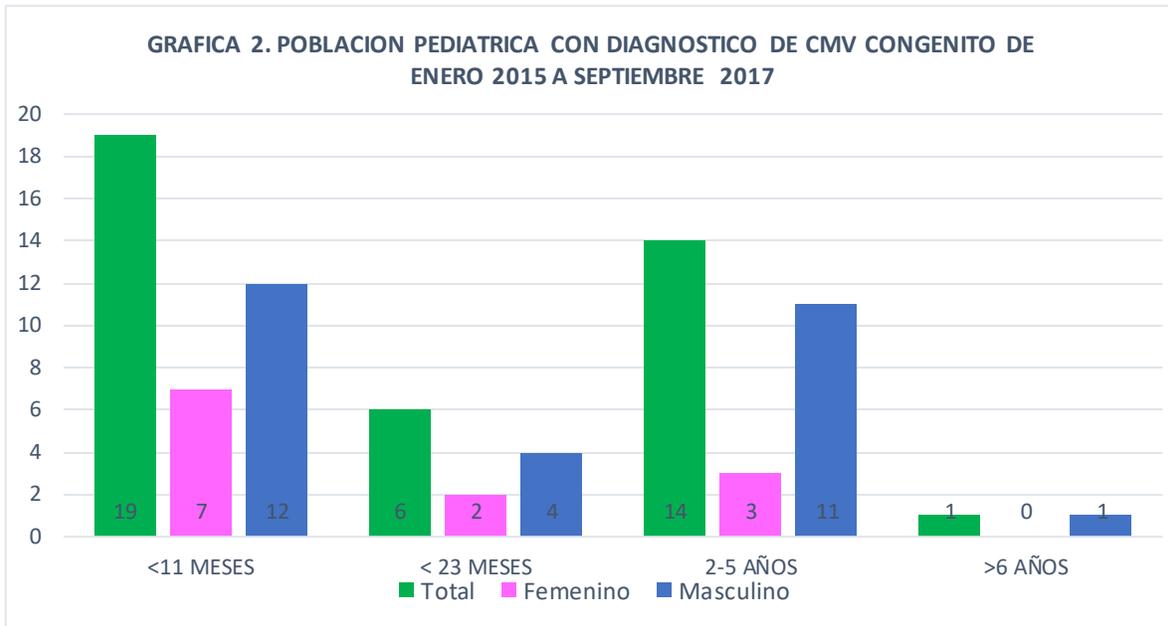
X. RESULTADOS

Se estudiaron 59 pacientes en el periodo de Enero 2015 a Septiembre 2017 con diagnóstico de infección congénita por citomegalovirus (DICC), de los cuales se excluyeron 2 casos por tener diagnóstico genético de síndrome de Krabbe y trisomía 18, otros 2 casos por no tener descripción del estudio de imagen y 15 casos por no contar con serología, entre estos últimos hubo 2 casos que fueron defunción en la etapa neonatal.

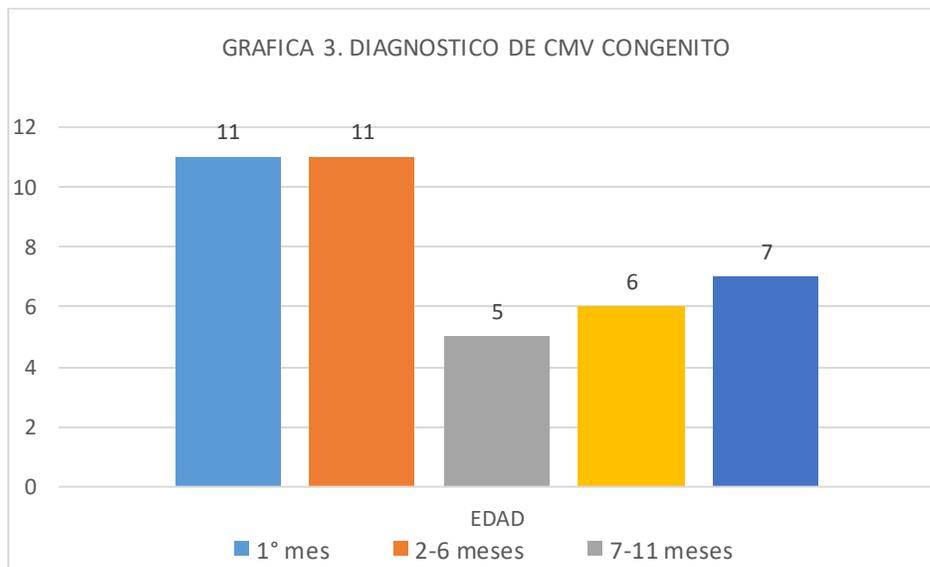
El total de pacientes fueron 40, de los cuales 12 del sexo femenino (30%) y 28 masculinos (70%) como se observa en la gráfica 1.



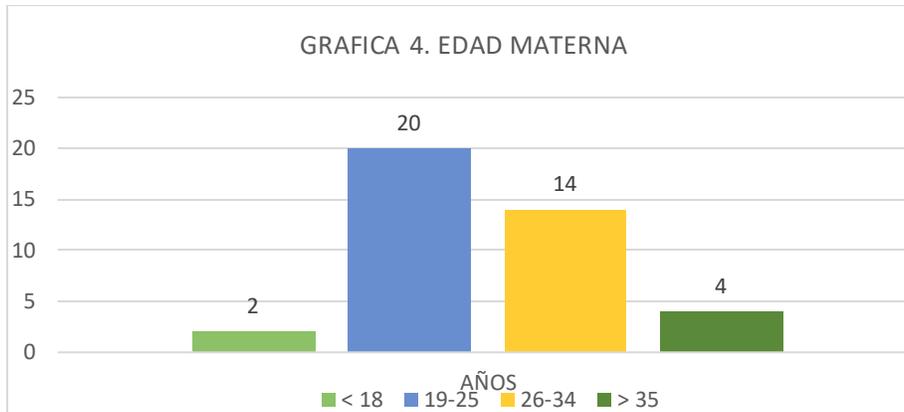
En la gráfica 2 se agruparon por sexo y edad encontrando que el 47.5% son menores de 11 meses, de los cuales 7 son niñas y 12 son niños; el 15% tienen de 12-23 meses (2 niñas, 4 niños), 35% 2 a 5 años (3 niñas, 11 niños); y el 2.5% corresponde a mayores de 6 años (1 niño).



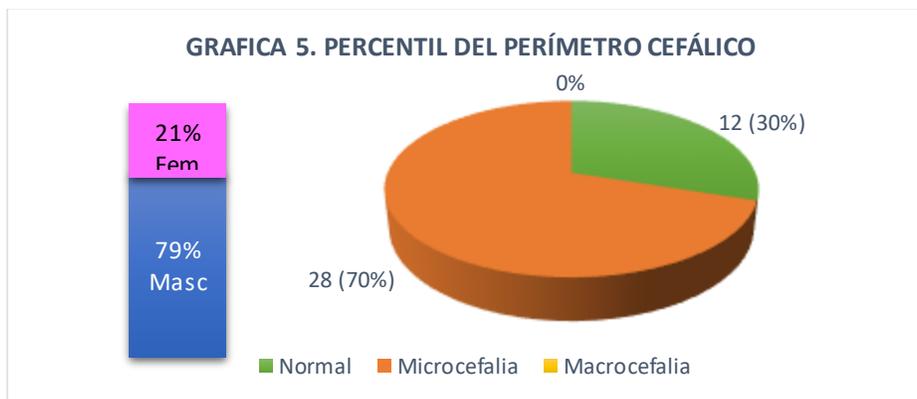
La edad en la que se realizó el DICC, más de la mitad fue durante los primeros 6 meses de vida como se ejemplifica en la gráfica 3. El 27.5% al primer mes de vida, el 27.5% entre los 2 y 6 meses, el 12.5% de 7 a 11 meses, un 15% de 1 a 2 años y el 17.5% posterior a los 2 años de edad. Con una media de 9 meses, DE ± 1.25 años, mediana de 4 meses, moda de 1 mes. El paciente más pequeño de 1 mes y el más grande de 5 años.



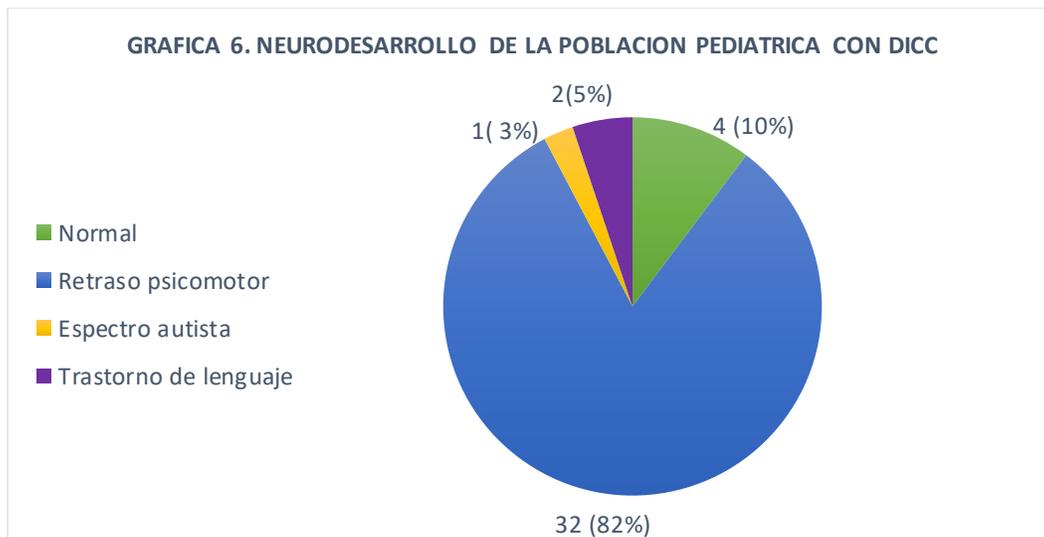
La edad materna al momento de nacer el paciente, media de 25.6 meses, DE ± 5.5 años, mediana 20 años, moda de 29 años, los extremos de la edad fueron 17 y 41 años. Para analizar estas variables se dividió en rangos, 5% madres menores de 18 años, 50% de 19 a 25 años, 35% de 26 a 34 años, y 10% mayores de 35 años de edad como demuestra el gráfico 4.



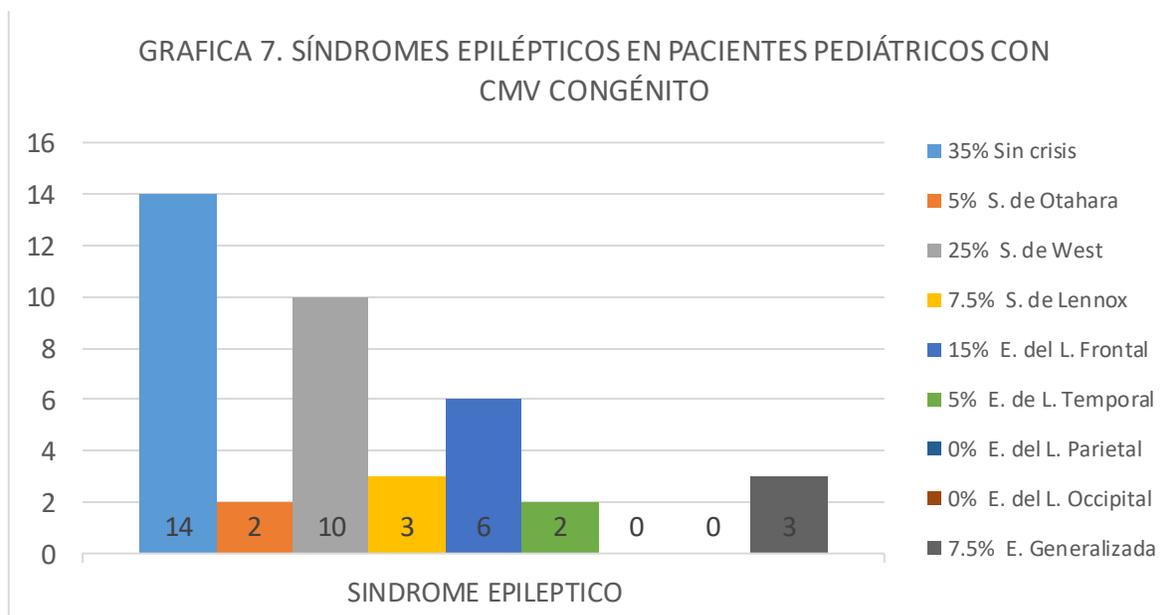
El perímetro cefálico fue normal en el 30% y 70% con microcefalia, de estos niños con microcefalia 6 fueron del sexo femenino y 22 masculino como se observa en el gráfico 5.



El neurodesarrollo fue normal en el 10% (4/40) es normal, 82% (32/ 40 pacientes) tuvo retraso psicomotor; el 3% con trastorno del espectro autista (1/40) y 5% (2/40) tiene retraso del lenguaje (gráfica 6).



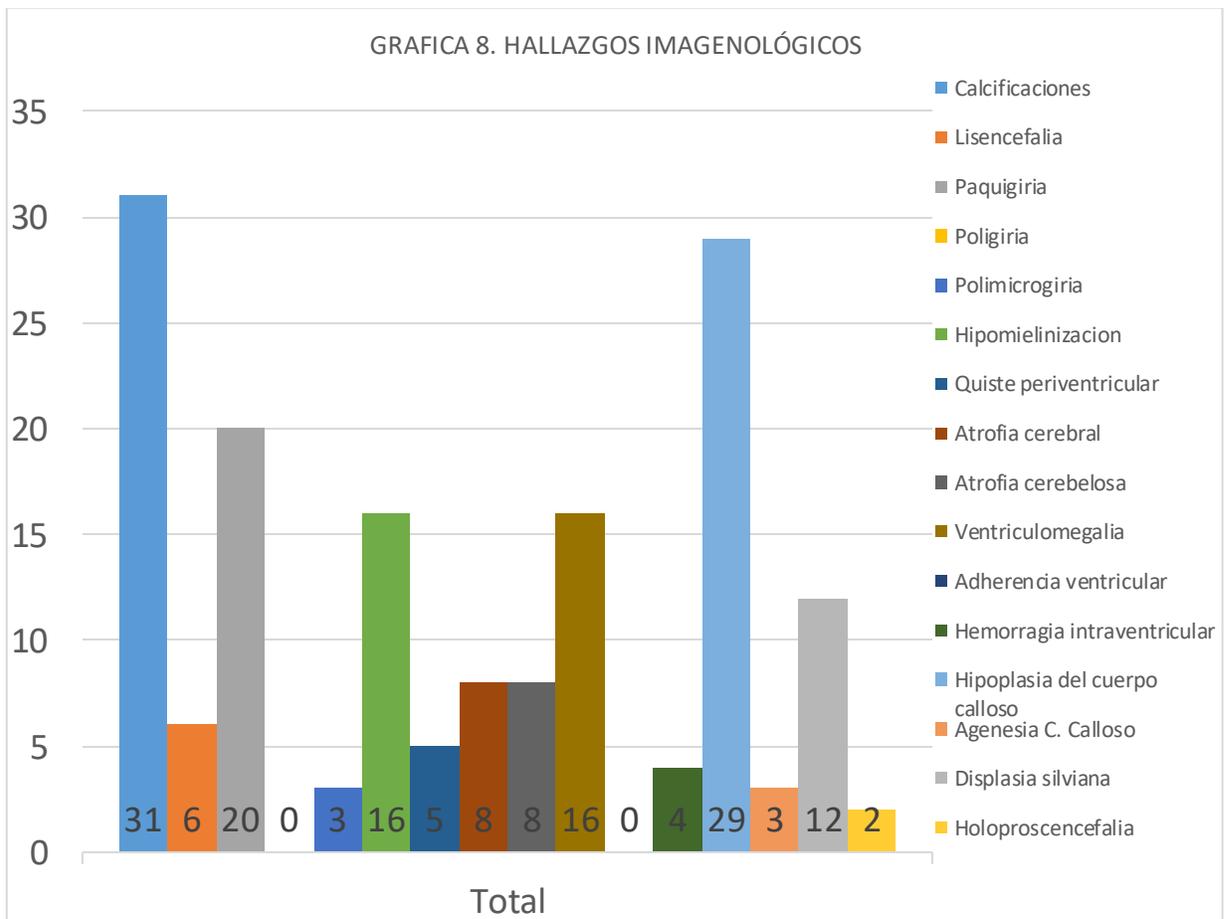
El 35% de los pacientes con DICC no convulsionaron. Los pacientes que convulsionaron (65%) todos desarrollaron una epilepsia: el 5% Síndrome de Ohtahara (2/40), el 25% síndrome de West (10/40), el 7.5% síndrome de Lennox-Gastaut (3/40), 15% epilepsia del lóbulo frontal (6/40), 5% epilepsia del lóbulo temporal (2/40) y 7.5% epilepsia generalizada (3/40), como se ejemplifica en la gráfica 7.



El hallazgo radiológico más importante fueron las calcificaciones intracraneales 31 de 40 niños las presentaron (77.5%), el 37.5% fueron periventriculares (imagen 1), 7.5% corticales, 2.5% parenquimatosas y 2.5% en núcleos basales. Las calcificaciones fueron más frecuentes en el sexo masculino (21/31) como se observa en la tabla 1.

TABLA 1. MALFORMACIONES CEREBRALES DE LA POBLACION CON CMV CONGENITO				
MALFORMACIONES	FRECUENCIA n=40	PORCENTAJE	FEMENNO n=12	MASCULINO n=28
Calcificaciones	31	77.5%	10	21
Periventricular	15	37.5%	4	11
Corticales	3	7.5%	3	2
Parenquimatosas	1	2.5%	0	1
Núcleos basales	1	2.5%	0	1
Lisogiria	6	15%	1	5
Paquigiria	20	50%	2	18
Poligiria	0	0%	0	0
Polimicroiria	3	7.5%	1	2
Hipomielinizacion sustancia blanca	16	40%	2	14
Quiste periventriculares	5	12.5%	0	5
Atrofia cerebral	8	20%	4	4
Atrofia cerebelosa	8	20%	1	7
Ventriculomegalia	16	40%	5	11
Adherencia ventricular	0	0%	0	0
Hemorragia intraventricular	4	10%	1	4
Hipoplasia del cuerpo caloso	29	72.5%	9	20
Agenesia del cuerpo caloso	3	7.5%	2	1
Displasia silviana	12	30%	4	8
Holoprosencefalia	2	5%	0	2

El 15% de la población tiene lisencefalia (imagen 2), el 50% paquigiria, 7.5% polimicrogiria, 40% hipomielinización de sustancia blanca, 12.5% quistes periventriculares, 20% atrofia cerebral, 20% atrofia, 40% ventriculomegalia (imagen 3), 10% hemorragia intraventricular, 72.5% hipoplasia del cuerpo caloso, 7.5% agenesia del cuerpo caloso, 30% displasia silviana y 5% holoprosencefalia, se ejemplifica la gráfica 8.



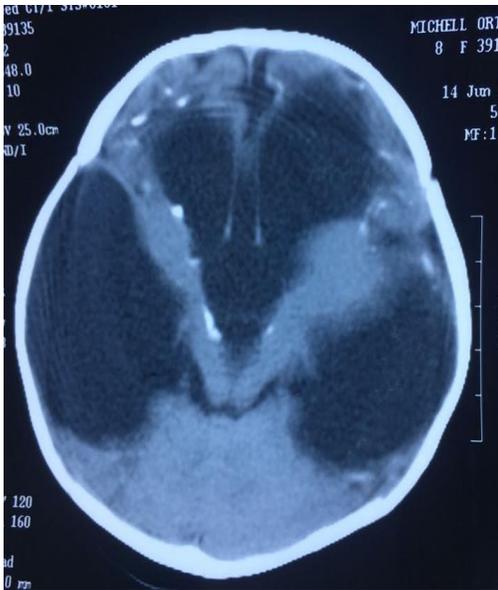


Imagen 1. Calcificaciones periventriculares



Imagen 2. Lisogiria

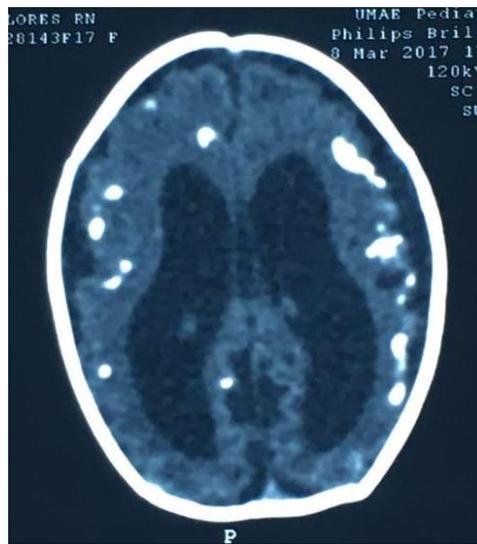


Imagen 3. Ventriculomegalia

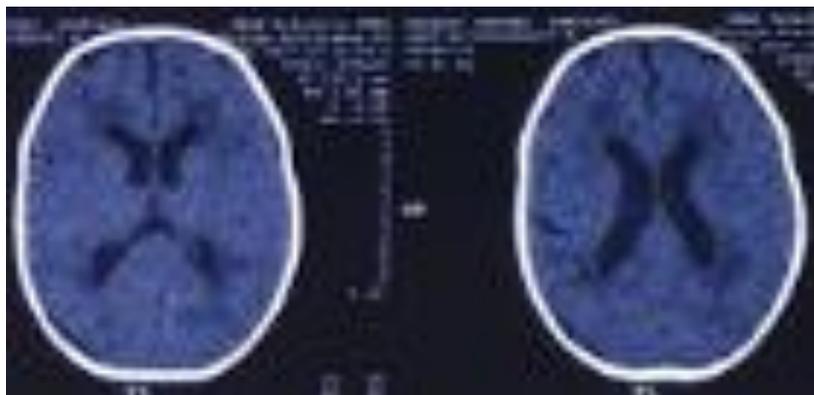


Imagen 4. Hipomielinización de la sustancia blanca

Al 27.5% se le realizaron potenciales evocados visuales de escrutinio, el 20% (8/40) fueron anormales. La valoración oftalmológica se realizó en el 70% de los paciente, y solo al 17.5% (7/40) se le encontró presentaron alguna alteración como coriorretinitis, catarata, coloboma, embriotoxon y/o ceguera.

El 47.5% de la población tiene valoración por otorrinolaringología por sospecha de hipoacusia, clínicamente el 22.5% (9/40) tiene hipoacusia, pero solo al 25% de los pacientes les realizaron potenciales auditivos de tallo cerebral, y en el 15% (6/40) están alterados.

Se encontró alteración hepática en el 17.5% (7/40), como hepatitis, colestasis y trombocitopenia y el 15% (6/40) con cardiopatía congénita.

En la tabla 2 se correlacionaron síndromes epilépticos con los hallazgos neuroimagenológicos encontrados. Para el síndrome de Ohtahara la malformación más frecuente fue paquigirias e hipomielinización de la sustancia blanca. El Síndrome de West presento con mayor frecuencia de paquigirias, calcificaciones y anomalidad del cuerpo caloso. Niños con síndrome de Lennox-Gastaut con paquigiria, alteraciones del cuerpo caloso y de la sustancia blanca. Epilepsia del lóbulo frontal calcificaciones y alteración del cuerpo caloso.

Tabla 2. Síndromes epilépticos y hallazgos neuroimagenológicos					
	S. de Ohtahara	S. de West	S. de Lennox Gastaut	E. de frontal	E. de Temporal
Calcificaciones	1	7	2	5	2
Ventriculomegalia	0	5	2	1	1
Hipomielinización sustancia blanca	2	3	3	1	0
Anrmalidad del cuerpo caloso	1	8	3	4	1
Paquigiria	2	8	3	1	1
Polimicrogiria	0	1	1	0	1
Displasia silmana	0	4	1	3	2

S. = Síndrome, E. = Epilepsia

XI. DISCUSION

Lanari y colaboradores publicaron en el Pediatrics 2006 un estudio realizado en Italia, de 1997 a 2003, fue una corte de seguimiento durante 12 meses. Estudiaron a 58 recién nacidos con infección congénita por citomegalovirus, donde solo 22 tuvieron una infección sintomática y de esta población el 31.8% se reportó con microcefalia, el 9% con crisis o alguna anomalía motora, el 42.8% con calcificaciones, y el 38% ventriculomegalia.

En comparación con nuestro estudio donde el porcentaje fue mayor, el 70% tiene microcefalia, el 82% con retraso psicomotor y el 65% con crisis convulsivas. Es posible que la frecuencia sea menor en el estudio de Lanari y cols. ya que su población fue seguida solo durante el primer año de edad, mientras que en nuestra población cuenta con un rango más amplio de edad, siendo el mayor de 6 años.

Respecto a lo descrito a nivel nacional, solo contamos como antecedente con el estudio realizado por Juvenal y colaboradores en 1999, realizado en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE, con una población total de 11 niños hospitalizados, todos con IgG elevada. Sus resultados son similares a los de nuestro estudio. Reportaron microcefalia en el 72.7% y nosotros en un 70%; convulsiones en el 72.8% y nosotros en el 65%; hipoacusia por medio de PEATC en el 36.3% y nosotros en el 15% la diferencia en esta variable es que solo al 25% de la población se le ha realizado este estudio.

Respecto a la malformaciones cerebrales, Juvenal y cols., reportaron calcificaciones solo en el 18% de su población, mientras que en nuestro estudio la frecuencia fue del 77.5%. En cambio la atrofia cerebral ellos la reportaron en 81.8%, mientras que para nuestro estudio de solo el 20% de la población.

XII. CONCLUSION

El mayor porcentaje de la población corresponde al sexo masculino con el 70%, se encuentran en etapa de lactante el 47.5% y el 35% tiene entre 2 a 5 años de edad. Esto probablemente, es por qué en los últimos años no solo se realiza el diagnóstico de infección congénita por citomegalovirus, sino también ya se completa el protocolo con la serología aunque sabemos que la mayor probabilidad de tener un resultado positivo para la serología será en las 2-3 primeras semanas de vida.

El DICC se realizó antes del primer año de vida en el 67.5% del cual el 27.5% se realizó en el primer mes de vida, 27.5% entre los 2 a 6 meses y un 12.5% entre los 7 y 11 meses de edad.

Los extremos de edad materna no condiciona riesgo para la adquisición de CMV congénito, la mayoría de las madres tenían de 19 a 24 años de edad al momento de nacer el paciente.

Confirmamos que el CMV congénito es causa de microcefalia. Para el sexo masculino la microcefalia se presenta en el 78.6% y 21.4% femenino y los normocéfalos 50% son masculinos. El sexo también modifica el neurodesarrollo, encontrando que tienen retraso psicomotor el 66.7% de la población femenina y el 85.7% de la población masculina.

Esta población tiene alto riesgo de desarrollar epilepsia (65%) y el 32.5% desarrollo una encefalopatía epiléptica.

Las calcificaciones y la hipoplasia del cuerpo calloso son las malformaciones más frecuentes en los pacientes con diagnóstico de citomegalovirus congénito, con el 77.5% y el 72.5% respectivamente, las paquigirias el 50% y 40% la ventriculomegalia. Además encontramos que las alteraciones de la sustancia blanca son muy frecuentes en la infección congénita por citomegalovirus (40%).

Las malformaciones menos frecuentes fueron poligiria, polimicrogiria y quistes periventriculares. Entre las malformaciones que no se reportan en la bibliografía mundial, están la displasia silviana y holoprosencefalia. La hemorragia intraventricular fue antecedente en el 10%.

La serologías se encontró positiva en el 67.5% para IgG y 17.5% para IgM. El 55% de las madres de estos niños solo tuvieron la memoria para CMV.

Con este estudio comprobamos que las características clínicas como microcefalia y la presencia malformaciones cerebrales son frecuentes en estos pacientes, y con ello aumenta el riesgo de presentar alteraciones neurológicas, por lo es importante realizar el diagnostico de citomegalovirus congénito de manera temprana.

XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1.- James S, Kimberlin D, and Whitley R. Antiviral Therapy for Herpesvirus Central Nervous System Infections: Neonatal Herpes Simplex Virus Infection, Herpes Simplex Encephalitis, and Congenital Cytomegalovirus Infection. *Antiviral Res.* 2009; 83(3): 207–213.

2.-Forbes B, Sahm D, Weissfeld A. Bailey & Scott. Diagnóstico microbiológico. Editorial Panamericana 12° ed. 2009. Capítulo 51 Métodos de laboratorio en virología básica.

3.- Sherris. *Medical Microbiology*. 6° edición. Chapter 14. Herpesviruses. Editorial Mc Graw Hill. 2014. Pag 259- 262

4.- Canese A, Canese A. *Manual de Microbiología y parasitología médica*. 7° edición. Capítulo 28 virus AND. Editorial independiente. 2012 Paraguay. Pag 301-304

5.- *Diccionario Terminológico de Ciencias Médicas*. 12 ed. Salva, 1984.

6.- Villareal L. Are virus alive?. *Sci Am* 2004; 291:100-105

7.- Staras S, Dollard S, Radford K, Flanders W, Pass R, Cannon M. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988-1994. *Clin. Infect. Dis.* 2006; 43:1143–51

8.- Demmler G. *Infectious Diseases Society of America and Centers for Disease Control. Summary of a workshop on surveillance for congenital cytomegalovirus disease. Rev Infect Dis. Reviews of Infectious Diseases* 1991; 13(2):315-329.

9.- Tookey P, Ades A, Peckham C. Cytomegalovirus prevalence in pregnant women: the influence of parity. *Arch Dis Child* 1992; 67: 779–83.

10.- Hecker M, Qiu D, Marquardt K, Bein G, Hackstein H. Continuous cytomegalovirus seroconversion in a large group of healthy blood donors. *Vox Sang* 2004; 86: 41–4.

11.- Noyola D, Matienzo L, Rodríguez S, Ochoa U, Piña J, García C. Infección congénita por citomegalovirus en recién nacidos del estado de San Luis Potosí, México. *Salud Pública Mex* 2011; 53:513-515.

12.- Cheeran M, Lokensgard J, Schleiss M. Neuropathogenesis of congenital cytomegalovirus infection: disease mechanisms and prospects for intervention. *Clin. Microbiol. Rev.* 2009; vol. 22 No. 1: 99–126.

13.- Fink K, Thapa M, Ishak G, Pruthi S. Neuroimaging of Pediatric Central Nervous System Cytomegalovirus Infection. *RadioGraphics* 2010; Vol 30 No 7: pag 1779–1796

14.- Gutiérrez J, Albores M, Solórzano E, Venta J, Gutiérrez M. Infección congénita por citomegalovirus. Pautas para su diagnóstico. *Rev Mex Pediatr* 1999; 66(5); 203-208

15.-Lanari M, Lazzarotto T, Venturi V, Papa I, Gabrielli L, et cols. Neonatal Cytomegalovirus Blood Load and Risk of Sequelae in Symptomatic and Asymptomatic Congenitally Infected Newborns. *Pediatrics* Volume 117, Number 1, 2006 Pag e76-e83

16.- González D, Ordóñez E. Incidencia por enfermedad de citomegalovirus en la población pediátrica de un hospital de tercer nivel. [Tesis]. México DF. UNAM-Dirección General de Bibliotecas, 2002.

17.- Cabrera G, Mejía E. IgG anti-citomegalovirus (CMV) elevados en la madre se relaciona con hallazgos ecográficos en el feto como diagnóstico de infección congénita. [Tesis]. México DF. UNAM-Dirección General de Bibliotecas, 2015.

18.- Marin L, de Carvalho E, Bispo S, Debortoli L, Marques M, Raio R, et al. Prevalence and clinical aspects of CMV congenital Infection in a low-income population. *Virol J* .2016 31; 13 (1): 148.

20.- Townsend C, Forsgren M, Ahlfors K , Ivarsson S , Tookey P , Peckham C . Long-term Outcomes of Congenital Cytomegalovirus Infection in Sweden and the United Kingdom. *Clin Infect Dis*. 2013; 56 (9): 1232-1239.

19.- Yamamoto A, Mussi-Pinhata M, Isaac M, Amaral F, Carvalheiro C, Aragon D, Da Silva A, Boppana S, Britt W. Congenital cytomegalovirus infection as a cause of sensorineural hearing loss in a highly immune population. *Pediatr Infect Dis J*. 2011; 30(12):1043–6

21.- Pitlick M, Orr K, Momany A, McDonald E, Murray J, and Ryckman K. Determining the Prevalence of Cytomegalovirus Infection in a Cohort of Preterm Infants. *J Neonatal Perinatal Med*. 2015, 31; 8(2): 137–141.

22. Abordaje diagnóstico y seguimiento del paciente pediátrico con Talla baja. México: Secretaria de Salud, 2011.

23.- WHO Anthro para computadoras personales, versión 3, 2009: Software para evaluar el crecimiento y desarrollo de los niños del mundo. Ginebra, OMS 2009 (<http://www.OMS.int/childgrowth/software/en/>).

24.- https://www.aepap.org/sites/default/files/curvas_oms.pdf

25.- Guia clínica Retraso global del desarrollo HIM
<http://himfg.com.mx/interior/guias.html>

<http://www.himfg.edu.mx/descargas/documentos/planeacion/guiasclinicasHIM/RetrasoGlobalDesarrollo.pdf>

26.- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM IV). Washington: American Psychiatric Association; 2000.

27.- Fisher R, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross H, Elger C, Engel Jr J at cols. Informe oficial de la ILAE: una definición clínica práctica de la epilepsia. *Epilepsia*. 2014; 55 (4): 475 - 82.

28.- Fisher R et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017; 58(4):531-542.

29.- Avla E. Síndromes epilépticos en la infancia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2011; 49 (1): 37-44

30.- Martínez M. Convulsiones y crisis epilépticas en la infancia: lo que debe conocer el pediatra de Atención Primaria. Taller del 11° Curso de actualización en pediatría 2014, AEPap. 2014: 369 - 380

31.- Carter J, Saunders V, *Virology: Principles and Applications*, Ed. Wiley, 2007: 121-135.

32. Manual para la aplicación de la Prueba Evaluación del Desarrollo Infantil "EDI" Comisión Nacional de Protección Social en Salud, México. 2013.

33.- Trastornos del lenguaje. Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neurología Pediátrica. 2008. www.aeped.es/protocolos/

34.- Moreno N. Trastornos del lenguaje. Diagnóstico y tratamiento. *Rev Neurol* 2013; 57 (Supl 1): S85-94.

35.- Kornberg A, Baker T. DNA Replication, Ed. University Science Books, 2005.

36.- Castillo N, Guevara J. Citomegalovirus. Rev de la Facultad de Medicina Humana Universidad Ricardo Palma. 2000.Vol. 2 n° 1: 35-38.

37.- Kumate J., Gutierrez G. Capitulo 56 Infección por citomegalovirus. En: Muñoz O, Santos J, Solorzano F, Miranda M, editores. Manual de infectología Clínica. 17° edición. México: Mendez Editores. 2013. Pag 603-606.

38.- Jawetz E. Capitulo 33 Herpesviruses. En: Manual de Microbiología medica. 24°ed. USA McGraw-Hills. 2007. pág 20-27

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA CMNO

PROTOCOLO DE INVESTIGACION "HALLAZGOS RADIOLOGICOS EN PACIENTES PEDIATRICOS CON DIAGNOSTICO DE CITOMEGALOVIRUS CONGENITO EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL"

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre: _____
 NSS: _____
 Edad: _____ Género: _____
 Perímetro Cefálico: _____ Percentil PC: _____
 Edad al diagnóstico de CMV congénito _____

	Paciente	Materna	
CMV IgG			Negativo <4
			Dudoso 4-5
			Positivo >6
CMV IgM			Negativo <0.7
			Dudoso 0.7 – 0.9
			Positivo > 0.9

Edad materna: _____ Estado socioeconómico: _____

Presenta alguna alteración del neurodesarrollo: 1 _____ 2 _____ 3 _____ 4 _____ 5 _____

- 1.- Desarrollo psicomotor normal
- 2.-Retraso global del neurodesarrollo
- 3.-Trastorno del espectro autista
- 4.-Trastorno de lenguaje

Presente algún síndrome epiléptico:

Sin crisis epilépticas _____ Síndrome de Ohtahara _____
 Síndrome de West _____ Síndrome de Lennox Gastaut _____
 Epilepsia del lóbulo temporal _____ Epilepsia del lóbulo frontal _____
 Epilepsia del lóbulo parietal _____ Epilepsia del lóbulo occipital _____

Hallazgos radiológicos:

1.- Calcificación intracraneal	
2.- Trastorno de migración neuronal: definir lisencefalia, paquigiria, poligiria, polimicrogiria, esquizencefalia	
3.- Anomalías de la sustancia blanca (Leuco encefalopatía)	
4.- Quistes periventriculares	
5.- Atrofia cerebral	
6.- Atrofia cerebelosa	
7.- Ventriculomegalia	
8.-Adherencias ventriculares	
9.- Hemorragia intracraneal	
10.-Otros _____ Describa cuales son:	

Presenta alguna otra manifestación o hallazgo de infección congénita por CMV, fuera de SNC.

- 1.- Corioretinitis
- 2.- Hipoacusia neurosensorial
- 3.- Hepatitis
- 5.- Alteración visual por potenciales evocados visuales
- 6.- Valoración por oftalmología de fondo de ojo
- 7.- Cardiopatía