

# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

## FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
Unidad Médica de Alta Especialidad  
Hospital de Pediatría CMNO



**TESIS**

**“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES PORTADORES DE  
INFECCIÓN CONGÉNITA POR CMV EN LA UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA  
CMNO”**

**TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER LA SUBESPECIALIDAD EN INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**Presenta  
Dulce María Inzunza Valenzuela  
Residente Segundo Año Infectología pediátrica**

**Director de Tesis  
Dr. Rafael Tadeo Loeza Rodríguez  
Infectología Pediátrica**

**Asesor Metodológico  
Dra. Elvira Torres Infante  
Nefrología Pediátrica, Maestría en Metodología e Investigación**

**Guadalajara, Jalisco; Marzo 2020**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

## **IDENTIFICACION DE AUTORES**

### **TESISTA**

Dra. Dulce María Inzunza Valenzuela.

Médico residente de segundo grado de la subespecialidad en Infectología pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) Hospital de Pediatría (HP) Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO), Instituto Mexicano del Seguro Social. Matrícula 98272268. Dirección: Belisario Domínguez #735 Colonia Independencia. Guadalajara, Jalisco; México. CP 44340. Teléfono: 3668 – 3000 extensiones 31663 y 31664. Correo electrónico: ponydulce@gmail.com

### **DIRECTOR DE TESIS**

Dr. Rafael Tadeo Loaeza Rodríguez.

Médico Infectólogo pediatra adscrito al servicio de Infectología de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) Hospital de Pediatría (HP) Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO), Instituto Mexicano del Seguro Social. Matrícula: 99283861 Dirección: Belisario Domínguez #735 Colonia Independencia. Guadalajara, Jalisco; México. CP 44340. Teléfono: 3668 – 3000 extensiones 31663 y 31664. Correo electrónico: timetenshi@gmail.com

### **ASESOR METODOLÓGICO**

Dra. Elvira Torres Infante. Médico nefrólogo pediatra de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) Hospital de Pediatría (HP) Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO), Instituto Mexicano del Seguro Social, con Maestría en Ciencias Médicas. Matrícula 9823239. Dirección: Belisario Domínguez #735 Colonia Independencia. Guadalajara, Jalisco; México. CP 44340. Teléfono: 3668 – 3000 extensión 31720. Correo electrónico: [torinel68@hotmail.com](mailto:torinel68@hotmail.com)

## Contenido

GLOSARIO DE ABREVIATURAS.....	4
RESUMEN .....	5
1. MARCO TEÓRICO.....	8
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	21
3. PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	21
4. JUSTIFICACIÓN .....	22
5. HIPÓTESIS.....	24
6. OBJETIVOS.....	24
7. MATERIAL Y MÉTODOS .....	25
7.1 DISEÑO DE INVESTIGACIÓN DEL ESTUDIO .....	25
7.2 UNIVERSO DE TRABAJO: .....	25
7.3 TAMAÑO DE LA MUESTRA: .....	25
7.4 TIPO DE MUESTREO: .....	25
7.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN: .....	25
7.6 CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN .....	25
7.7 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES .....	25
7.8 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.....	28
8. DESARROLLO DEL PROYECTO.....	30
9. RECURSOS E INFRAESTRUCTURA .....	31
9.1 RECURSOS MATERIALES.....	31
9.2 RECURSOS HUMANOS: .....	31
9.3 FINANCIAMIENTO: .....	32
10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:.....	32
11. CONSIDERACIONES ÉTICAS: .....	33
12. RESULTADOS .....	35
13. DISCUSIÓN .....	38
14. CONCLUSIONES.....	39
15. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	41
16. ANEXOS	
16.1 ANEXO 1 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....	45
16.2 ANEXO 2 HOJA DE RECOLECCION DE DATOS .....	46
16.3 ANEXO 3 CARTA DE DISPENSACIÓN.....	47
16.4 ANEXO 4 CARTA DE CONFIDENCIALIDAD.....	48

## **GLOSARIO DE ABREVIATURAS**

**ALT:** Alanino aminotransferasa

**ARN:** Ácido ribonucleico

**AST:** Aspartato aminotransferasa

**CDC:** Centers for Disease Control and Prevention

**CMNO:** Centro Médico Nacional de Occidente

**CMV:** Citomegalovirus

**ADN:** Ácido desoxirribonucleico

**ELISA:** Ensayo por Inmunoabsorción Ligado a Enzimas

**GP:** Glicoproteína

**HLA-1:** Antígeno leucocitario humano tipo 1

**HP:** Hospital de pediatría

**IgG:** Inmunoglobulina G

**IgM:** Inmunoglobulina M

**IMSS:** Instituto Mexicano del Seguro Social

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**PCR:** Reacción en Cadena de la Polimerasa

**PP:** Fosfoproteína

**RN:** Recién Nacido

**SNC:** Sistema nervioso central

**SPSS:** Statistical Package for the Social Sciences

**UMAE:** Unidad Médica de Alta Especialidad

**UL:** Unique long

**US:** Unique Short

**VIH:** Virus Inmunodeficiencia humana

## “CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES PORTADORES DE INFECCIÓN CONGÉNITA POR CMV EN LA UMAE DE PEDIATRÍA CMNO”

### Resumen

**Antecedentes:** El CMV es un virus ADN de doble cadena que pertenece a la familia herpes virus, perteneciente a la subfamilia beta-virus de la clasificación de la familia *Herpesviridae*, género *Cytomegalovirus*, especie herpes virus humano 5. Es considerado como el miembro más grande del grupo de los herpesvirus humano y es el virus más grande que existe para infectar a los humanos, su genoma es suficiente grande para codificar hasta 230 proteínas, muchas de las cuales desempeñan un papel importante en la regulación adecuada de la respuesta inmune. El CMV se puede contagiar por contacto estrecho con secreciones de saliva, sangre, secreciones genitales, orina o por lactancia materna en el 90% de la población y mantenerse en latencia por largos periodos en los monocitos y granulocitos de forma asintomática. Se estima que alrededor del 1% de los RN y entre 5 y 10% de los lactantes eliminan CMV en orina, mientras que esto ocurre en más del 10% de los RN prematuros hospitalizados durante más de un mes, por tanto, la transmisión de paciente a paciente es posible a través de las manos del personal sanitario. La adquisición durante el embarazo (congénita) es la que da como resultado mayores manifestaciones clínicas. Aunque el CMV a diferencia de otros virus causantes de infecciones congénitas, como el de rubeola, no afecta la organogénesis, sí produce graves daños principalmente cerebrales, hepáticos, oculares y auditivos. La infección por CMV es generalmente asintomática, evidenciándose la portación solo a través de pruebas serológicas; sin embargo, puede producir una enfermedad grave en pacientes inmunocomprometidos y en la población pediátrica el grupo con mayor riesgo de morbilidad y mortalidad son los recién nacidos. En un estudio realizado por Boppana y col se estudiaron 106 neonatos con infección congénita sintomática por CMV donde encontraron hasta 70% de los pacientes con manifestaciones clínicas como petequias, ictericia y hepatoesplenomegalia. La microcefalia estuvo presente desde el nacimiento hasta en un 53%. El 77% presento elevación de la enzima hepática alanino transferasa, así como hiperbilirrubinemia conjugada y trombocitopenia. El 80% de los pacientes estudiados presento al menos dos de las características descritas. Dentro de la afección a sistema nervioso central 72 pacientes presentaron convulsiones, letargia, hipotonía, succión pobre y microcefalia.

**Objetivo:** Identificar las características clínicas de los pacientes portadores de infección congénita por CMV en la UMAE Hospital de Pediatría CMNO. **Material y Métodos:** **Diseño:** Descriptivo-transversal, retrospectivo. **Universo:** Expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de infección congénita por CMV que tuvieron seguimiento por la consulta externa de infectología pediátrica en la UMAE, Hospital de Pediatría del CMNO del Instituto Mexicano del Seguro Social en el periodo comprendido entre Marzo 2017 a Julio 2019. **Criterios de inclusión:** Expediente de pacientes con diagnóstico serológico positivo para infección por CMV admitidos en cualquier servicio de la UMAE de Pediatría y que se encontraron en seguimiento por consulta externa de Infectología Pediátrica de esta unidad en el periodo comprendido entre Marzo 2017 a Julio 2019. **Desarrollo del estudio:** Se revisarán los expedientes electrónicos de la Consulta externa del servicio de Infectología Pediátrica para seleccionar la población del estudio, realizando una lista de los candidatos. Se ingresaron al estudio todos los pacientes que

cumplieron con los criterios de inclusión previamente descritos que se encontraron en seguimiento por el área de consulta externa de Infectología Pediátrica en el periodo especificado. Se asignó un número de folio para cada paciente. Se recabaron datos de las variables a estudiar por medio de las notas médicas de consulta externa y hospitalización del archivo electrónico de cada paciente. De las características clínicas petequias, ictericia, neumonitis y hepatomegalia se tomaron como presente si eran referidas en las notas médicas. Para las características clínicas de microcefalia se tomaron como referencia las tablas de la OMS para perímetro cefálico. Para la característica clínica de peso bajo para edad gestacional se utilizó como patrón de referencia las tablas de peso para edad gestacional de Jurado García. Se revisaron niveles de la enzima hepática alanino transferasa, niveles de hemoglobina, niveles de leucocitos y linfocitos de cada paciente por medio del sistema electrónico de resultados laboratoriales de la UMAE Hospital de Pediatría. Para la evaluación de los parámetros bioquímicos tomados en cuenta para este estudio se usó como patrón de referencia los valores contenidos en Manual Washington de Pediatría, tomando en cuenta los niveles normales para cada edad. Se realizó captura de la información del paciente por medio de la hoja de recolección de datos realizada para este estudio, registrándose la edad de la última nota médica registrada en el expediente electrónico, la edad al diagnóstico, el género, el lugar de residencia y los parámetros clínicos y bioquímicos descritos.

**Aspectos estadísticos:** Las variables cualitativas se analizaron con frecuencias y porcentajes mientras que las variables cuantitativas se analizaron con media y desviación estándar. **Recursos e infraestructura:** Nuestro hospital de pediatría atiende pacientes de todos los grupos etarios y con enfermedades de todo tipo incluyendo recién nacidos, contando con área de hospitalización neonatal donde regularmente se encuentran las infecciones congénitas por CMV. Además tiene especialidades y subespecialidades con áreas de consulta externa en donde se atienden y dan seguimiento a niños con diagnóstico de infección congénita por CMV. No representó un costo adicional al Instituto. Los gastos producidos por la investigación corrieron a cargo del investigador principal. **Experiencia del grupo:** El equipo de investigación estuvo formado por Infectólogo Pediatra de la UMAE Pediatría quien funge como adscrito en las áreas de hospitalización y consulta externa, cuenta con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades infecciosas entre ellas la infección congénita por CMV. El tesista es residente de la especialidad de Infectología Pediátrica quien dentro de su formación ha adquirido conocimientos para realizar abordajes diagnósticos y tratamientos de las enfermedades infecciosas en la edad pediátrica y neonatal, entre ellas la infección por CMV. **Resultados:** Se revisaron un total de 27 expedientes de pacientes con diagnóstico de infección congénita por CMV durante el periodo 2017 al 2019 del Hospital de Pediatría UMAE Centro Médico Nacional de Occidente que acudieron a la consulta externa de infectología. En cuanto a cuadro clínico de los pacientes con CMV congénito el 100% de la población tuvo manifestaciones clínicas, dentro de éstas incluyeron hepatomegalia en un 40.7%, peso bajo para la edad gestacional con 33.3%, ictericia en un 29.6%, neumonitis con 22.2% y petequias en un 11.5%. El 81.5% presentó manifestaciones neurológicas, siendo epilepsia la de mayor frecuencia representando el 63%, seguido de retraso psicomotriz en un 55.6%, microcefalia con 25.9%, sordera neurosensorial en un 11.1% e hipotonía en un 7.4%. Dentro de otras manifestaciones a órgano blanco solo un 3.7% presentó coriorretinitis y

elevación de ALT en un 37%. En lo que respecta a alteraciones hematológicas estuvieron presentes en un 29.6%, predominando trombocitopenia y anemia con un 18.5% en ambas, y linfopenia representó la de menor frecuencia con un 11.1%. **Discusión:** Boppana S. et al (2013) reportaron que las manifestaciones clínicas pueden ir desde síntomas no específicos hasta afección multiorgánica con particular predilección hacia el sistema reticuloendotelial (hepato-esplenomegalia) y SNC, en nuestro estudio concordaron dichas manifestaciones siendo la hepatomegalia una de las más frecuentes con un 40.7% y hasta un 81.5% de los pacientes tuvieron afección a SNC. Así mismo, en contraste a lo reportado en mismo estudio, donde el hallazgo más común fue rash petequiral (76%) en nuestro estudio fue la de menor frecuencia con 11.5%, por otra parte, la manifestación neurológica más frecuente reportada en la literatura fue microcefalia, sin embargo en nuestro estudio la de mayor frecuencia fue epilepsia (63%). Romero H. et al (2013) describieron que los principales hallazgos de laboratorio encontrados en niños infectados sintomáticos fueron reflejo principalmente de los sistemas hepato-biliar y reticuloendotelial encontrándose transaminasemia con elevación de ALT en un 80-83% e hiperbilirrubinemia en un 80-81% sin embargo, en nuestro estudio solo el 29.6% cursaron con hiperbilirrubinemia y 37% con transaminasemia (elevación de ALT). **Tiempo en desarrollar el estudio:** de Marzo 2017 a Febrero 2020.

**Palabras claves:** Citomegalovirus, Infección congénita, herpes virus



# 1. MARCO TEÓRICO

## ANTECEDENTES

A nivel mundial se reporta una alta prevalencia de infección por CMV asintomática en la población adulta, con porcentajes reportados de hasta 90%. La seroprevalencia en América Latina se ha reportado en países como Venezuela del 93% y hasta un 95% en Costa Rica. En México la prevalencia se estima del 58% en mujeres de edad fértil.<sup>1</sup>

La infección por CMV es generalmente asintomática, evidenciándose la portación solo a través de pruebas serológicas; sin embargo puede producir una enfermedad grave en pacientes inmunocomprometidos y en la población pediátrica el grupo con mayor riesgo de morbilidad y mortalidad son los recién nacidos. Sea por medio de daño placentario o por infección directa las muertes fetales son causadas por infección de CMV en la mujer embarazada. La primoinfección en el embarazo ocurre entre 1 a 4%, y aunque el 40% de los fetos se infecta solo el 10% presenta síntomas. La mortalidad entre los neonatos con infección congénita es del 20% y hasta 90% desarrollaran secuelas neurológicas y auditivas. La sospecha de infección por CMV pocas veces se encuentra dentro de los diagnósticos diferenciales de otras enfermedades, debido a las características clínicas inespecíficas con las que cursa la infección.<sup>1</sup>

En un estudio realizado por Boppana y col. Se estudiaron 106 neonatos con infección congénita sintomática por CMV donde encontraron hasta 70% de los pacientes con manifestaciones clínicas como petequias, ictericia y hepatoesplenomegalia. La microcefalia estuvo presente desde el nacimiento hasta en un 53%. El 77% presento elevación de la enzima hepática alanino transferasa, así como hiperbilirrubinemia conjugada y trombocitopenia. El 80% de los pacientes estudiados presento al menos dos de las características descritas. Dentro de la afección a sistema nervioso central 72 pacientes presentaron convulsiones, letargia, hipotonía, succión pobre y microcefalia.<sup>2</sup>

En un meta-análisis realizado en 2007 por Dollard y col. Basado en 15 estudios con un total de 117 986 pacientes pediátricos la prevalencia de infección por CMV fue reportada en 0.7%. El porcentaje de niños infectados con CMV con síntomas al nacimiento fue de 12.7%, de estos el 40-58% tuvieron secuelas permanentes.<sup>3</sup>

La primera vez que se documentó la descripción de la enfermedad reconocible por citomegalovirus (CMV) en un adulto sano fue en 1965. Fue aislado por primera vez en 1956 en tejidos fetales y de la glándula salival humana y el término citomegalovirus se utilizó por primera vez para reemplazar al término del virus de la glándula salival o virus de la enfermedad de inclusión citomegálica que fueron atribuidas inicialmente a un protozoo.<sup>5,9</sup>

## CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS

El CMV es un virus ADN de doble cadena que pertenece a la familia herpes virus, perteneciente a la subfamilia beta-virus de la clasificación de la familia *Herpesviridae*, género *Cytomegalovirus*, especie herpesvirus humano 5.<sup>5,9,31</sup>

Es considerado como el miembro más grande del grupo de los herpesvirus humano y es el virus más grande que existe para infectar a los humanos, su genoma es suficiente grande para codificar hasta 230 proteínas, muchas de las cuales desempeñan un papel importante en la regulación adecuada de la respuesta inmune.<sup>5, 1</sup>

La estructura del virión se compone de dentro hacia afuera de: la nucleocápside con el ADN de doble cadena lineal contenido dentro una cápside proteica compuesta por 162 capsómeros dispuestos en una matriz típica icosapentahédrica, otra capa proteica denominada tegumento, que contiene fosfoproteínas y una envoltura lipídica en la que se insertan glucoproteínas virales que actúan como mediadores de la entrada del virus a la célula hospedadora.<sup>5,9</sup>

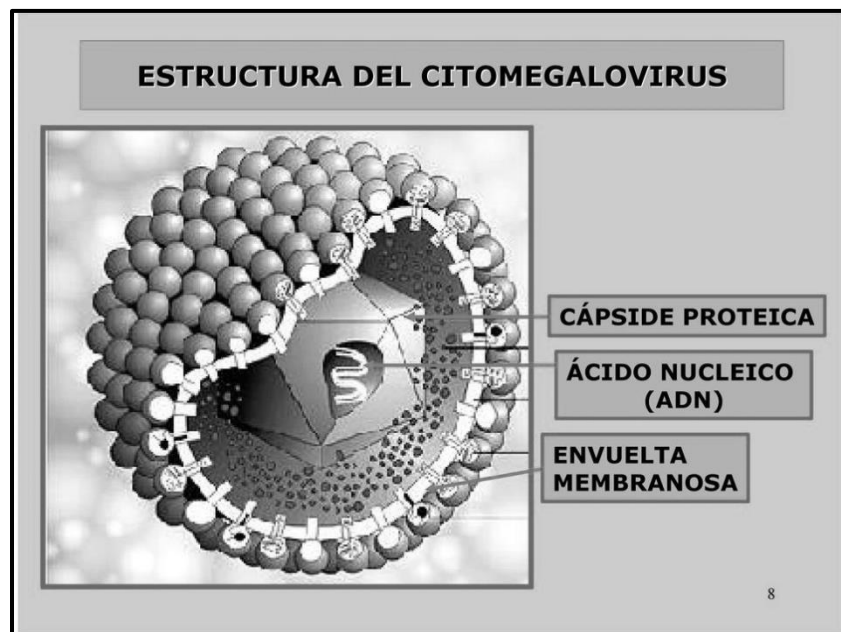


Fig. 1 Esquema De La Estructura Del Citomegalovirus. <http://www.virologyj.com/content/9/1/22/figure/F1>

La estructura del genoma de CMV lo hace miembro del grupo beta de los herpesvirus humanos porque contiene secuencias de repetición terminales que son complementarios entre sí. El genoma de CMV contiene un origen único de replicación, y como todos los herpesvirus humanos, codifica un gen de ADN polimerasa y un paquete completo de genes necesarios para su propia replicación de ADN.<sup>5</sup>

El genoma se divide en dos regiones únicas denominadas “unique long” (UL) y “unique short” (US), cada una de las cuales está flanqueada por una secuencia repetida terminal, TRL y TRS, y por una secuencia repetida interna, IRL e IRS, respectivamente. Estas regiones contienen prácticamente todos los genes de CMV.<sup>5, 9</sup>

La expresión genómica de CMV se lleva a cabo en una cascada de 3 fases. En primer lugar, se expresan los genes  $\alpha$  o IE (“immediate early”), se originan los primeros ARNm en cuya síntesis parecen intervenir ARN polimerasas celulares. En esta primera fase se sintetizan las proteínas  $\alpha$ , que conducen al virus al ciclo lítico, con actividad fundamentalmente reguladora de la replicación y transcripción de los genes “early” de la segunda fase, que codifican para las proteínas  $\beta$ , con función enzimática reguladora de la replicación del ADN y expresión final de los genes de la tercera fase que codifican para las proteínas  $\gamma$ . Estas son las proteínas estructurales del virión, entre las cuales se encuentran las glucoproteínas de envuelta (gp), principales implicadas en la producción de anticuerpos neutralizantes, las proteínas de la cápside y las proteínas del tegumento, fosfoproteínas (pp), entre las que destaca la pp65 (ppUL83), principal diana para la producción de anticuerpos monoclonales usados en las pruebas diagnósticas de antigenemia.<sup>9,29</sup>

El genoma de CMV también codifica una proteína-enzima fosfotransferasa, el producto de UL97, cuyo papel en la replicación del ADN del CMV no es del todo bien entendido. Sin embargo, la proteína UL97 es capaz de fosforilar al ganciclovir (antiviral) para formar monofosfato de ganciclovir, esta activación es un paso necesario para inhibir la DNA replicación del CMV.<sup>5, 29</sup>

El citomegalovirus también contiene muchos genes que codifican a proteínas que intervienen directamente en la regulación de la respuesta inmune del huésped, una de las más importantes de este virus previene de las moléculas del HLA-1 de alcanzar la superficie celular, este HLA-1 y glicoproteínas del CMV no pueden formar complejos en la superficie celular para ser reconocida y destruida por los linfocitos T CD8+, lo que permite que el genoma del CMV permanezca en las células infectadas y evite su destrucción inmune.<sup>5</sup> Siendo éste uno de los mecanismos por el cual se explica que el

CMV se detecte en células infectadas tales como monocitos y granulocitos de manera latente sin causar sintomatología.<sup>5, 14.</sup>

## **INFECCION POR CITOMEGALOVIRUS**

Al igual que con todos los herpesvirus, el CMV establece una infección latente en el huésped después de la recuperación de la infección aguda, los mecanismos exactos del control de la latencia no está clara.<sup>5, 14</sup> Sin embargo, en estudios recientes de investigación sobre polimorfismo genético en los Natural Killers grupo 2, miembro D (NKG2D), un receptor activador expresado en células NK y en las cadenas A relacionadas con MHC de clase I, se encontraron el ligando de NKG2D en 87 casos de CMV congénito, y se encontró que hubo una significativa asociación entre la enfermedad de congénita por CMV y un solo nucleótido con polimorfismo Thr72Ala, en NKG2D.<sup>33</sup>

De tal modo que las células polimorfonucleares, los linfocitos T, tejido vascular endotelial, células epiteliales renales y las glándulas salivares pueden albergar el virus sin replicación o replicación lenta, la activación de este estado latente puede ocurrir después de un estado de inmunosupresión, otra enfermedad, o el uso de agentes quimioterapéuticos.<sup>5, 14</sup>

Existen tres formas de adquirir una infección activa por CMV: a) una infección primaria, que ocurre cuando el virus entra por primera vez al organismo b) una infección endógena en individuos CMV positivos que presentan reactivación después de un periodo de latencia, y c) una reinfección exógena por una cepa diferente en individuos previamente infectados.<sup>1</sup>

Tanto la infección primaria como la secundaria con CMV pueden ocurrir, la infección primaria ocurre en pacientes que son seronegativos y nunca ha sido infectado con CMV, en tanto la infección secundaria representa la activación de una infección o reinfección latente en una persona con inmunidad seropositiva.<sup>5,30</sup>

## **EPIDEMIOLOGÍA**

El citomegalovirus se considera una infección ubicua y la mayoría de los individuos eventualmente están expuestos a este agente, no hay estacionalidad para la infección por lo que la prevalencia de infección por CMV es muy elevada en la población general.<sup>9,11</sup> Las poblaciones de pacientes con un aumento en el índice de infecciones primarias incluyen lactantes alimentados a seno materno, niños pequeños, proveedores de

atención médica y de cuidados en guarderías, y adolescentes sexualmente activos. <sup>1, 6, 11</sup>

La infección por CMV es común en todos los humanos y todas las poblaciones, alcanzando del 60% al 70% en la población total de EE. UU. <sup>5,31</sup> En tanto, que la infección por CMV en países en desarrollo, incluyendo México, representa prácticamente el 90% de la población. <sup>1,21,23</sup> América Latina ha reportado seroprevalencia alta con porcentajes elevados en países como Venezuela del 93% y del 95% en Costa Rica. <sup>1</sup>

Existe muy poca información acerca de la seroepidemiología de infección por CMV en mujeres embarazadas en México. En 1993, se reportó una seroprevalencia de 91.6% en la población general de mujeres en edad reproductiva de la ciudad de Cuernavaca, Morelos, México. En otro estudio realizado en mujeres embarazadas de Mérida, Yucatán, se reportó una seroprevalencia de 97% para el primer trimestre; de estas mujeres, 58% fue IgG positiva y 39% tenía IgG e IgM. <sup>4</sup> Estudios más recientes realizados en otras ciudades de México reportan aún prevalencias elevadas. En la ciudad de Aguascalientes se encontró que la seroprevalencia representaba hasta el 89.6%, similar a lo reportado en un estudio realizado en mujeres embarazadas durante el primer trimestre en Morelia, Michoacán en donde la prevalencia de anticuerpos para CMV, fue de 90.4%, donde de un total de 177 pruebas 160 fueron positivas para IgG, mientras que en otro estudio realizado en el norte del país en la ciudad de Durango se encontró seroprevalencia de un 65.6%. <sup>15,16,17.</sup>

En tanto que en los países desarrollados, el 40% de los adolescentes son seropositivos, aumentando la prevalencia aproximadamente un 1% por año de vida. <sup>9</sup>

El virus puede contagiarse por contacto estrecho con secreciones de saliva, sangre, secreciones genitales, orina o por lactancia materna en el 90% de la población y mantenerse en latencia por largos periodos en los monocitos y granulocitos. <sup>5,6,21</sup> Se estima que alrededor del 1% de los RN y entre 5 y 10% de los lactantes eliminan CMV en orina, mientras que esto ocurre en más del 10% de los RN prematuros hospitalizados durante más de un mes. La transmisión de paciente a paciente es posible a través de las manos del personal sanitario. No obstante, el CMV se elimina con jabón y soluciones alcohólicas, de modo que una correcta higiene de manos hace que la transmisión sea poco frecuente. De hecho, la infección posnatal en prematuros de madres seronegativas y sin riesgo de transmisión por productos sanguíneos es muy rara. <sup>13</sup>

El mayor factor de riesgo para la transmisión de CMV en mujeres en edad reproductiva es la exposición a la orina y la saliva de los niños pequeños siendo 10 veces más propensas a hacer seroconversión en este grupo de mujeres, esto es, debido a que los niños infectados después del nacimiento con CMV eliminan virus en orina por meses, siendo en promedio hasta a los 18 meses (rango 6-40 meses). Se estima que entre 1%

y 4% de las madres seronegativas con CMV se infectarán durante el embarazo, y del 30% al 40% de estas mujeres infectadas transmitirán el virus al feto. <sup>6, 13,23</sup>

Las infecciones maternas no primarias por CMV también pueden dar como resultado transmisión fetal. Estas infecciones pueden ser una infección latente reactivada o reinfección con una nueva cepa en mujeres seropositivas. La posibilidad de seroconversión durante el embarazo es aproximadamente de 2.0% a 2.5%, se estima que entre un 10% y un 30% de las mujeres con inmunidad preconcepcional se vuelven a infectar, y un 1% a un 3% transmitirá al feto. Aunque la edad gestacional no influye en el riesgo de la transmisión uterina las consecuencias son peores cuando la infección se presenta antes de las 20 semanas de gestación. <sup>1,6</sup>

La transmisión materna al feto de una infección nueva o latente reactivada puede ocurrir en cualquier gestación, lo que llevaría a una infección congénita. Alrededor de 20,000 a 40,000 neonatos por año en los Estados Unidos nacen con infección congénita por CMV, con una incidencia correspondiente menor al 1% siendo aproximadamente de 0,6% a 0,7% de todos los nacimientos del mundo desarrollado, haciendo del CMV el más común de las infecciones virales congénitas. <sup>1, 6, 8</sup>

Se postula que la infección materna por CMV podría prevenirse durante el embarazo a través de la educación y los cambios de comportamiento, sin embargo, muchas mujeres desconocen sobre la existencia de CMV. <sup>1, 6</sup>

## **MANIFESTACIONES CLINICAS**

La enfermedad es variable en las personas infectadas por CMV y va desde la ausencia de enfermedad hasta el Síndrome congénito que puede ser mortal, pasando por el síndrome de mononucleosis infecciosa. En individuos inmunocompetentes, la infección suele cursar de manera asintomática o con sintomatología leve. Tras la primoinfección, el virus pasa a un estado de latencia de por vida, pudiendo aparecer posteriormente una reactivación o reinfección en tanto que, en inmunodeprimidos, tales como pacientes trasplantados, portadores de virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o en infección congénita se comporta como un patógeno oportunista, causando enfermedad y secuelas graves e incluso la muerte. <sup>5, 9</sup>

Los inmunocomprometidos como los neonatos, embarazadas y pacientes con trasplante de órgano sólido o médula ósea son los más susceptibles. <sup>5,1, 6</sup>

La infección por CMV se puede adquirir en un recién nacido o bebé por vía congénita, intraparto o postnatal. La cual puede ocurrir de manera secundaria a la exposición de

secreciones cervicales infectadas por CMV durante el parto vaginal o por ingestión de leche materna infectada con CMV, sin embargo, estos tipos de infecciones rara vez dan como resultado síntomas significativos o secuelas. <sup>6,30</sup>

Se estima que entre el 70 y el 80% de todos bebés con infecciones congénitas por CMV nacen de mujeres que sufren infecciones no primarias durante el embarazo. <sup>22</sup>

Siendo así, la adquisición durante el embarazo (congénita) la que da como resultado mayores manifestaciones clínicas. Aunque el CMV a diferencia de otros virus causantes de infecciones congénitas, como el de rubeola, no afecta la organogénesis, sí produce graves daños principalmente cerebrales, hepáticos, oculares y auditivos. <sup>1,6</sup>

En los neonatos de término la adquisición postnatal de CMV por la lactancia materna tiene poca significancia, no se asocia con discapacidad a largo plazo, y rara vez causa signos clínicos de enfermedad en neonatos a término. En contraste, los neonatos prematuros con bajo peso al nacer están en un nivel significativo de riesgo de manifestar enfermedad por CMV tras la adquisición de la infección a través de la leche materna. <sup>6,9</sup> En un estudio prospectivo y longitudinal conformado por recién nacidos prematuros con una edad gestacional <32 semanas completas hospitalizados en el nivel III de unidad neonatal de cuidados intensivos del Hospital Universitario La Paz Madrid, España entre octubre de 2010 y marzo 2013, con 151 madres participantes y 186 niños, se detectó que 13 (11.9%) de los 109 bebés que fueron alimentados con leche materna tuvieron infección positiva para CMV con PCR-Tr detectable para CMV en orina. <sup>24</sup> CMV también puede causar enfermedad en un bebé prematuro cuando se adquiere por transfusión sanguínea dado que el CMV puede estar presente en la sangre de donantes sanos, en estado latente en monocitos y reactivarse al transfundirse a otro paciente. <sup>6,9</sup>

El 90 % de las infecciones congénitas son asintomáticos al nacimiento, y solo el 10% son sintomáticos. <sup>1,6,10,12</sup> Las manifestaciones clínicas pueden ir desde síntomas no específicos hasta afección multiorgánica con particular predilección hacia el sistema reticuloendotelial y SNC. Los más comunes hallazgos encontrados son: rash petequial (76%), ictericia (67%) y hepatoesplenomegalia (60%) con anomalías neurológicas tales como microcefalia (53%) y letargo principalmente, sin embargo, se ha reportado hiperproteínorraquia mayor 120mg/dl hasta en un 46% de los pacientes. Alrededor de la mitad de los niños sintomáticos son pequeños para la edad gestacional y un tercio nacen prematuros. Aunque estudios recientes sugieren que alrededor del 10% de los pacientes sintomáticos mueren durante el periodo neonatal, sin embargo, información más reciente sugiere que la tasa de mortalidad es probablemente <5%. <sup>10</sup>

De acuerdo con 2 meta-análisis recientemente realizados, en una revisión de 106 niños con infección congénita por CMV sintomática los síntomas se pueden presentar hasta en

11%–12.7% de todos los neonatos con infección congénita. Los hallazgos clínicos más frecuentemente encontrados fueron: restricción de crecimiento intrauterino, hidropesía, Petequias generalizadas, púrpura, trombocitopenia, ictericia, hepatoesplenomegalia, neumonitis, microcefalia, calcificaciones periventriculares, convulsiones, coriorretinitis, pérdida auditiva neurosensorial y anomalías óseas.<sup>6</sup>

A la exploración oftalmológica se ha encontrado afecciones tales como coriorretinitis y/o atrofia óptica en aproximadamente el 10% de los niños sintomáticos, la retinitis por citomegalovirus es la infección más frecuente dentro de las virales intrauterinas, que afecta entre el 0,5 y el 2 % de los recién nacidos vivos donde 5-30 % de los niños con afectación general presentan evidencia de implicación ocular.<sup>10,22</sup> Sin embargo, hay reportes de otras más entre ellas estrabismo, microftalmia, y discapacidad visual cortical.<sup>13</sup>

En algunos recién nacidos pueden cursar con enfermedad grave, teniendo dentro de las manifestaciones de la infección una apariencia séptica, apnea y bradicardia. O bien, con episodios graves de neumonitis, hepatitis, enteritis, linfadenopatía y meningitis aséptica, siendo estas dos últimas con menor frecuencia.<sup>13</sup>

Los principales hallazgos de laboratorio encontrados en niños infectados sintomáticos reflejan principalmente compromiso de los sistemas hepato-biliar y reticuloendotelial. Encontrándose: transaminasemia con elevación de AST mayor a 80 U/L en un 80-83%, hiperbilirrubinemia con bilirrubina directa mayor 4 mg/dL en 80-81%, y trombocitopenia menor a 100,000/mm<sup>3</sup> hasta en un 77% de los casos. La elevación de transaminasas y elevación de bilirrubina conjugada tienen un pico en promedio a las 2 semanas de vida pudiendo mantenerse elevadas incluso por semanas, mientras que la trombocitopenia suele alcanzar su periodo nadir a las 2 semanas de vida y se normaliza aproximadamente a las 3-4 semanas.<sup>10</sup> Como parte de la misma implicación de los sistemas hepatobiliar y reticuloendotelial, también se han reportado en menor frecuencia hallazgos como neutropenia, linfocitosis, anemia, y colestasis.<sup>13,20</sup>

Es de mencionar que las manifestaciones encontradas en niños con síndrome de *blueberry muffin*, que cursan con trombocitopenia, hiperbilirrubinemia, transaminasas elevadas y coagulopatía, que se asociaban previamente con rubéola congénita, en un estudio presentado por Martins y col. evidenció que también se ven en infección congénita por CMV, por lo que el estudio de esta infección constituye una herramienta importante para el diagnóstico diferencial de los neonatos *blueberry*.<sup>13</sup>

Dentro de los hallazgos radiográficos a nivel cerebral suelen ser anormales en aproximadamente 50-70% de los niños infectados sintomáticos al nacer. Siendo los más



comunes hallazgos encontrados las calcificaciones intracraneales, dilatación ventricular, quistes periventriculares, alteración en la sustancia blanca, anomalías de migración, atrofia cortical o hipoplasia cerebelosa y vasculopatía lenticulostriada que ocurre en proporciones variables. La tomografía computarizada o estudios radiográficos normales del cerebro predicen un desenlace clínico bueno, mientras que la microcefalia es el predictor más específico de secuelas neurológicas graves. <sup>10,13,19</sup>

Alrededor del 20% de los recién nacidos infectados se enfrentan con deterioro del neurodesarrollo con secuelas permanentes, haciendo la infección un importante y descuidado problema de salud pública. <sup>32</sup>

Como se ha mencionado anteriormente existe una tasa alta de mortalidad infantil, y quienes sobreviven a la infancia se ha reportado importantes secuelas pudiéndose ver afectado principalmente su sistema psicomotor. <sup>13,32</sup>

Las secuelas a largo plazo se producen después de ambas infecciones congénitas sintomáticas y asintomáticas, siendo más frecuentes y graves en las infecciones sintomáticas, se ha estimado que entre el 40% y el 58% de los niños con síntomas al nacimiento van a desarrollar secuelas, en tanto hay otros reportes que estiman hasta el 80% y estos pueden incluir pérdida de audición neurosensorial, pérdida de la visión, retraso mental, trastorno convulsivo, parálisis cerebral, deficiencias visuales principalmente o retraso en el desarrollo neurológico. <sup>1, 6,10</sup>

En tanto que aproximadamente el 13.5% de los neonatos asintomáticos desarrollarán algún trastorno en el desarrollo neurológico. La secuela del desarrollo neurológico más frecuentemente observada es la pérdida de la audición neurosensorial, de hecho, se estima que la infección congénita por CMV es la principal causa hereditaria de sordera neurosensorial. <sup>1, 6,8</sup> Se reporta que aproximadamente el 15% de los niños infectados por Citomegalovirus padecen una pérdida auditiva por daño coclear y alteraciones en el sistema nervioso central al nacer. <sup>18</sup>

La sordera neurosensorial tanto en asintomáticos como sintomáticos suele ser progresiva, puede ser unilateral o bilateral y quizás estar ausente al momento del nacimiento y clínicamente manifestarse posteriormente hasta en la infancia. Se estima que alrededor del 21% de todas las pérdidas de audición al momento del nacimiento y el 25% de todas las sorderas para la edad de los 4 años son atribuidas a la infección congénita por CMV, por ello, este grupo de niños requieren de evaluaciones regulares de la audición y detección temprana. <sup>1,6</sup>

## DIAGNÓSTICO

A pesar de su carga sanitaria, social y económica la infección congénita por CMV frecuentemente no se detecta al momento del nacimiento porque la mayoría de los niños afectados están asintomáticos o presentan síntomas que son inespecíficos que no hacen sospechar de una infección clínica por CMV.<sup>11,12</sup>

No existe un tamizaje universal como tal en madres o neonatos para la detección de infección por CMV. Tradicionalmente, el aislamiento del virus en cultivos de tejido, de orina y saliva ha sido considerado el estándar de oro para el diagnóstico de infección por CMV, sin embargo, esta técnica es de intensa labor y requiere de cultivos de tejidos, y esto no es adecuado para los extendidos propósitos de una prueba de tamizaje.<sup>6,11</sup>

Las técnicas serológicas son de elección en la infección primaria y para determinar el estado inmune frente a CMV.<sup>9</sup> Las mujeres embarazadas pueden diagnosticarse mediante la seroconversión de IgG negativa a un estado de IgG positiva o positividad de la IgM si se confirma con una IgG de baja avidéz (IgM puede mantenerse positiva por 6-10 meses después de la infección aguda).<sup>6,27</sup> El diagnóstico de infección materna primaria por CMV ahora con frecuencia involucra pruebas de avidéz de IgG, un marcador sensible de infección primaria por CMV en los últimos 4 meses.<sup>26</sup>

La detección de IgM en una única muestra de suero es indicativa de infección; pero la posibilidad de su persistencia hasta por diez meses, la posible aparición en reactivaciones y reinfecciones y las reacciones falsas positivas dificultan la interpretación de un resultado positivo aislado. Ante un resultado positivo para IgM y en ausencia de IgG, es necesario repetir las pruebas pasadas dos a tres semanas con el objeto de demostrar seroconversión; si en la segunda muestra el resultado de IgG sigue negativo, se considerará la IgM un falso positivo.<sup>13</sup>

En el caso de un resultado positivo para IgM e IgG es necesario recurrir a ensayos de avidéz de IgG, pues son útiles para distinguir una infección primaria de una pasada o recurrente, y pueden ayudar a datar el momento de la infección.<sup>13</sup>

La presencia de anticuerpos IgG de alta avidéz indicaría una infección antigua (de al menos tres meses) y, por tanto, la presencia de IgM podría deberse a una reactivación o incluso a una reinfección. Por el contrario, un índice de avidéz bajo sugiere una primoinfección reciente. Si se establece este último diagnóstico en la gestante, es aconsejable realizar estudios diagnósticos en el feto y el recién nacido.<sup>13</sup>

Los anticuerpos no son útiles en el diagnóstico de Infección congénita neonatal, dado que los títulos de anticuerpos no pueden hacer el diagnóstico de manera confiable debido a que el IgG materno para el CMV cruza la placenta y los neonatos montan respuestas IgM débiles. Por tanto, la IgG indica una infección materna, sin poderse determinar cuando ocurrió, y las pruebas para IgM en el recién nacido tienen baja sensibilidad y especificidad. Es por ello por lo que existen otras pruebas con las cuales contamos como herramienta diagnóstica.<sup>6,13</sup>

En tanto, para el diagnóstico prenatal la infección fetal puede ser diagnosticada por un cultivo viral positivo o por una PCR (reacción en cadena de polimerasa) positiva en líquido amniótico. Este ha de tomarse alrededor de la semana 22 de gestación, siendo recomendable que transcurran al menos seis semanas desde la fecha de la infección materna.<sup>6,13</sup>

El diagnóstico de infección congénita en el neonato se realiza mediante la detección viral en fluidos corporales a través de la PCR, cultivo o antigenemia (antígeno pp65) dentro de las primeras 2- 3 semanas de vida. La presencia de anticuerpos o DNA viral posterior a este punto de edad lo convierte en posible infección adquirida de forma postnatal lo cual es difícil de distinguir entre una y otra.<sup>6,28</sup>

La detección de DNA viral por PCR en los especímenes es una prueba de elevada sensibilidad y especificidad, alcanzando una sensibilidad muy buena del 95% incluso superior al cultivo y siendo la especificidad (98%) de ambos métodos excelente. Siendo los especímenes preferidos la saliva y la orina, ya que los recién nacidos eliminan altos niveles del virus de estos fluidos. Las muestras de saliva se pueden obtener más fácilmente y se ha demostrado que son tan confiables como las muestras de orina en el diagnóstico de CMV, por lo que algunos proponen que la PCR en saliva debe considerarse el estudio de elección.<sup>6,13,27</sup>

## **TRATAMIENTO**

El tratamiento de la infección congénita por CMV con antivirales debe iniciarse siempre en neonatos con evidencia de afectación en el SNC, y debe considerarse en neonatos con enfermedad grave con afección orgánica (hepatitis, neumonía, trombocitopenia) dado los efectos adversos que tienen estos fármacos.<sup>6</sup>

La piedra angular de la terapia antiviral es el ganciclovir, que fue el primer compuesto aprobado específicamente para el tratamiento de infecciones por CMV.<sup>6,12</sup>

El ganciclovir es un acíclico sintético análogo de nucleósido, estructuralmente similar a la guanina. Su estructura es similar a la de aciclovir y, como el aciclovir, requiere fosforilación para la actividad antiviral. Siguiendo la fosforilación por una proteína viral conocida como UL97, cuyas enzimas celulares fosforilan la forma de monofosfato a los metabolitos de difosfato y trifosfato; el metabolito trifosfato del ganciclovir ejerce su efecto antiviral en las células infectadas con CMV.<sup>6</sup>

Los primeros informes sobre el uso de la terapia con ganciclovir para la infección congénita por CMV datan de finales de los años ochenta. En informes posteriores, se ha demostrado que el ganciclovir es generalmente seguro y bien tolerado cuando se usa en recién nacidos y parece ser útil en el tratamiento de la enfermedad grave, focal y orgánica de los neonatos. Sin efecto sostenido en el CMV puede esperarse una diseminación en los sitios de la mucosa ya que una vez que se completa la terapia, los neonatos reanudan la excreción de CMV en su orina y saliva.<sup>6</sup>

Además de su papel en el tratamiento de la enfermedad grave del CMV, se ha vuelto cada vez más claro que el ganciclovir también proporciona un beneficio a largo plazo del desarrollo neurológico para algunos neonatos con infección congénita por CMV. Con base en estos datos, así como los datos sobre el tratamiento con ganciclovir y resultados en la audición se recomiendan 6 semanas de tratamiento con ganciclovir intravenoso en el manejo de neonatos con enfermedad congénita sintomática por CMV que involucra al SNC.<sup>6,10</sup>

El tratamiento debe iniciarse dentro del primer mes de vida. Los infantes necesitan ser vigilados estrechamente por toxicidad asociada al fármaco, especialmente neutropenia, que puede observarse en hasta el 60% de los neonatos en terapia a largo plazo. Hay que subrayar que el ganciclovir no revertirá la lesión del SNC establecida, y si neutropenia ocurre en la terapia, la terapia con factor de estimulación de colonias de granulocitos humanos puede ser administrada y suele ser eficaz para restaurar un recuento adecuado de neutrófilos, para que la terapia pueda ser continuada.<sup>6</sup>

Una alternativa al ganciclovir intravenoso para los recién nacidos que son candidatos a la medicación oral es el uso de su profármaco oral, el valganciclovir que puede ser considerado en neonatos con enfermedad sintomática de órgano distinta de la enfermedad del SNC (hepatitis, neumonía, trombocitopenia), pero la eficacia del tratamiento sin afección a SNC en infección sintomática congénita por CMV no se ha evaluado en ningún estudio multicéntrico grande.<sup>6</sup>

Hay otros agentes antivirales disponibles para la infección por CMV, incluidos medicamentos como el foscarnet y cidofovir, pero hay poca experiencia con el uso de

estos agentes en neonatos, y en el momento actual su utilidad se limita a circunstancias excepcionales, tales como la aparición de resistencia antiviral a ganciclovir y / o en el tratamiento de inmunocomprometidos con enfermedad grave de órgano por CMV.<sup>6</sup>

A pesar de su frecuencia y sus consecuencias incapacitantes, la infección congénita es menos conocido por la población general que otras condiciones con menor prevalencia, como Síndrome de Down, síndrome del alcoholismo fetal y espina bífida.<sup>6</sup> En un estudio de cohorte realizado en Australia en 2015 siendo la cohorte continua más larga de casos de infección congénita recopilados internacionalmente reportando 305,377 nacimientos registrados en Australia en 2015 y basado en una prevalencia de Infección congénita al nacer de ~0.65%, estimando 1984 neonatos nacidos anualmente con Infección congénita, documentó que al menos el 35% de las madres de neonatos con Infección congénita que informaron una enfermedad que sugería CMV durante el embarazo no se realizó una serología prenatal de CMV. Esto es consistente con la subestimación sobre el conocimiento de la infección por CMV durante el embarazo y las implicaciones para el bienestar fetal e infantil en la comunidad y entre profesionales de la salud; y representa oportunidades perdidas para diagnosticar la infección congénita temprano y maximizar las oportunidades de asesoramiento y tratamiento.<sup>7</sup>

Esta falta de conciencia es problemática dado que actualmente la única forma de prevenir la infección fetal es a través de un cuidado de prácticas de higiene, como lavarse las manos y evitar posibles fuentes de CMV.<sup>7</sup>

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El reporte de la literatura hace evidente que la infección congénita por CMV en países en vías de desarrollo como México tiene una prevalencia de hasta 90%, sin embargo no existe un tamizaje a mujeres embarazadas en nuestro país donde hay cifras de seroprevalencia del 58% en mujeres de edad fértil, esta problemática agregada a la variedad de síntomas inespecíficos con los que se manifiesta el cuadro clínico de la infección por CMV retrasa el diagnóstico y a su vez el tratamiento oportuno para reducir las secuelas del mismo, secuelas tan importantes como retraso psicomotor o sordera; por lo cual es de suma importancia dar a conocer las características clínicas de la infección para una sospecha diagnóstica temprana y a tener en cuenta como diagnóstico diferencial en otras impresiones diagnósticas para inicio de tratamiento que permita reducir la morbilidad, las secuelas e incluso la mortalidad en los casos más graves.

## **3. PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Cuáles son las características clínicas de los pacientes portadores de infección congénita por CMV pertenecientes a la UMAE Hospital de pediatría CMNO?

#### 4. JUSTIFICACIÓN

**Magnitud del problema:** No se han estimado los costes sanitarios en la atención para la enfermedad causada por infección congénita por CMV, sin embargo, se cuentan con datos de costos a nivel mundial e impacto social sobre los niños afectados con secuelas secundarias a la infección por CMV tales como la sordera neurosensorial. La OMS calcula que los casos de pérdida de audición que no son atendidos representan un coste sanitario anual de 750 000 millones de dólares. Además los niños con pérdida de audición y sordera en países en desarrollo, como México, rara vez son escolarizados, lo que de adultos produce una tasa de desempleo más alta.

La OMS recomienda la prevención de las causas y la detección y el tratamiento oportuno para los casos de sordera, si bien no es posible en todos los casos la prevención del contagio por CMV debido a la ausencia de tamizaje en mujeres embarazadas, se puede lograr un diagnóstico oportuno de la infección congénita por CMV y un inicio temprano de tratamiento que reducirá las secuelas neurológicas, entre ellas el desarrollo de sordera neurosensorial. En un estudio doble ciego aleatorio fase III de ganciclovir parenteral en infección congénita sintomática por CMV arrojó que el 84% de 25 pacientes que recibieron el tratamiento lograron mejorar su audición o mantuvieron una audición normal desde el inicio de tratamiento y hasta los 6 meses. El estudio cobro mayor relevancia cuando fueron comparados con el grupo control sobre el mantenimiento de la audición normal, donde ninguno de los 25 pacientes tratados con ganciclovir empeoró en su audición, comparado con 7 pacientes del grupo control quienes desarrollaron algún grado de pérdida auditiva.

**Trascendencia:** La infección tanto sintomática como asintomática de CMV produce secuelas importantes a nivel neurosensorial, se ha reportado en la literatura que 1 de cada 1000 recién nacidos tiene pérdida auditiva neurosensorial, de estas el 50% son causadas por infecciones por rubeola y CMV. Tomando en cuenta la disminución de la prevalencia de las infecciones por rubeola debido a la vacunación, la infección congénita

por CMV se coloca actualmente como la causa infecciosa principal para desarrollo de sordera neurosensorial.

Por lo tanto, la infección por CMV que es sintomática puede ser tratada para prevenir secuelas importantes que impactaran en el desarrollo del niños, así como se evitara pérdidas económicas, siendo importante la descripción de las características clínicas que engloban el síndrome viral que produce CMV para el reconocimiento del mismo.

La estadística nacional hace pensar que es la principal infección por virus de adquisición congénita afectando de manera importante a la población pediátrica. En el hospital UMAE de pediatría del CMNO no se cuenta con un registro de pacientes con infección congénita por CMV ni se conoce los signos y síntomas habituales de la población de esta región.

**Factibilidad:** Estudio factible ya que se brinda atención médica a pacientes con infección por CMV en servicios multidisciplinarios tanto de hospitalización como de seguimiento en consulta externa, además se cuenta con los recursos humanos, los materiales necesarios y no requiere recursos financieros.

**Vulnerabilidad:** Es un estudio descriptivo retrospectivo, por lo que solo se determinará las características clínicas de los pacientes con infección por citomegalovirus congénito en el periodo de tiempo especificado, pudiendo existir variaciones en los distintos parámetros evaluados en meses no incluidos en este protocolo de estudio.



## **5. HIPÓTESIS**

Este es un estudio descriptivo, por lo tanto, no se requiere hipótesis.

## **6. OBJETIVOS**

**Objetivo general:** Identificar las características clínicas de los pacientes portadores de infección congénita por CMV en la UMAE Hospital de Pediatría CMNO.

### **Objetivos específicos:**

- 1.-Describir las características poblacionales de los pacientes con infección congénita por CMV.
- 2.-Identificar el comportamiento clínico de la infección congénita por CMV (Edad al diagnóstico, manifestación clínicas presentes).
- 3.-Conocer la afección a órgano blanco (afección neurológica, oftalmológica, hepática y hematológica) de los pacientes con infección por CMV congénito.

## **7. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **7.1 DISEÑO DE INVESTIGACIÓN DEL ESTUDIO:**

Descriptivo-transversal, retrospectivo.

### **7.2 UNIVERSO DE TRABAJO:**

Expediente de pacientes portadores de infección congénita por CMV diagnosticados en el Hospital de Pediatría de la UMAE del CMNO del Instituto Mexicano del Seguro Social.

### **7.3 TAMAÑO DE LA MUESTRA:**

No se requirió cálculo del tamaño de muestra ya que se incluyeron a todos los pacientes pediátricos portadores de infección por CMV captados en la base de datos de los expedientes clínicos y electrónicos pertenecientes a la UMAE de pediatría.

### **7.4 TIPO DE MUESTREO:**

No probabilístico por conveniencia.

### **7.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

Expediente de pacientes con diagnóstico serológico positivo para infección por CMV admitidos en cualquier servicio de la UMAE de Pediatría y que se encontraron en seguimiento por consulta externa de Infectología Pediátrica de esta unidad en el periodo comprendido entre Marzo 2018 a Julio 2019.

### **7.6 CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN:**

Expedientes de pacientes en los que no fue posible completar los datos para las variables medidas o con expedientes clínicos incompletos.

### **7.7 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES:**

- Demográficas: Edad, genero, lugar de residencia.
- Clínicas: Edad al diagnóstico, manifestaciones clínicas (petequias, ictericia, hepatomegalia, neumonitis, bajo peso al nacimiento), afecciones a órganos blancos: a nivel del SNC

- (microcefalia, epilepsia, sordera), a nivel oftalmológico (coriorretinitis),
- Bioquímicas: Afección a órgano blanco: a nivel hepático (niveles ALT) con perfil bioquímico anormal, a nivel hematológico (anemia, linfopenia, plaquetopenia).

#### Definición de variables:

- Petequias

Definición conceptual: son lesiones pequeñas de color rojo, formadas por extravasación de un número pequeño de eritrocitos cuando se daña un capilar.

- Ictericia

Definición conceptual: ictericia es la coloración amarillenta de la piel y mucosas debida a un aumento de la bilirrubina que se acumula en los tejidos.

- Hepatomegalia

Definición conceptual: Aumento patológico del hígado.

- Neumonitis

Definición conceptual: Inflamación pulmonar limitada al intersticio.

- Bajo peso al nacimiento

Definición conceptual: La OMS define como peso bajo al nacer a un peso menor de 2500g.

Definición operacional: Puntuación Z. Se definirá como peso bajo al nacer cuando se encuentre en -2DE según las tablas de referencia Jurado-García.

- Microcefalia

Definición conceptual:

La microcefalia es un defecto congénito en donde el tamaño de la cabeza del recién nacido es más pequeño de lo esperado en comparación con el tamaño de la cabeza de recién nacidos de la misma edad.

Definición operacional: Puntuación Z. Se definirá como microcefalia cuando se encuentre perímetro cefálico -2DE según las tablas de referencia de la OMS.

- Epilepsia

Definición operacional: Trastorno cerebral que provoca convulsiones recurrentes.

- Sordera

Definición operacional: Imposibilidad del uso del sentido del oído debido a una pérdida total de la audición.

- Coriorretinitis

Definición conceptual: Condición inflamatoria de la coroides y de la retina en la cual se presenta algún grado de deterioro en su funcionalidad.

- Afección hepática (elevación de ALT)

Definición conceptual: Condición inflamatoria del hígado en la cual se presenta algún grado de deterioro en su funcionalidad.

Definición operacional: Elevación  $>80\text{u/L}$  de la enzima hepática ALT.

- Anemia

Definición conceptual: Síndrome que se caracteriza por la disminución anormal del número o tamaño de los glóbulos rojos que contiene la sangre o de su nivel de hemoglobina.

Definición operacional: Ordinal. Tomando en cuenta las percentiles para cada grupo de edad.

- Linfopenia

Definición conceptual: linfocitopenia es un recuento total de linfocitos  $<1,000/\text{uL}$  en adultos o  $<3,000/\text{uL}$  en niños  $<2$  años.

- Plaquetopenia:

Definición conceptual: condición que se caracteriza por conteo anormalmente bajo de plaquetas circulantes, normalmente menos de  $100,000/\text{uL}$ .

## 7.8 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

### Variables demográficas

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	UNIDAD DE MEDICION	PRUEBA ESTADISTICA
EDAD	Cualitativa	Ordinal	1.- Lactante (0-24 meses) 2.- Preescolar (2 a 5 años 11 meses) 3.- Escolar (6 a 11 años 11 meses) 4.- Adolescente (12 a 16 años)	Frecuencias y porcentajes
GENERO	Cualitativa	Nominal	1. Masculino 2. Femenino	Frecuencias y porcentajes
LUGAR DE RESIDENCIA	Cualitativa	Nominal	1.- Jalisco 2.- Otros estados	Frecuencias y porcentajes

### Variables clínicas

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	UNIDAD DE MEDICION	PRUEBA
EDAD AL DIAGNOSTICO	Cuantitativa	Discreta	Meses	Media, desviación estándar
MANIFESTACIONES CLINICAS	Cualitativa	Nominal	1.- Presente 2.- Ausente	Frecuencias y porcentajes
PETEQUIAS	Cualitativa	Nominal	1.- Presente 2.- Ausente	Frecuencias y porcentajes
ICTERICIA				
HEPATOMEGALIA				
NEUMONITIS				
BAJO PESO AL NACIMIENTO				

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	UNIDAD DE MEDICION	PRUEBA ESTADISTICA
AFECTACION NEUROLOGICA	Cualitativa	Nominal	1.- Presente 2.- Ausente	Frecuencias y porcentajes
Microcefalia	Cualitativa	Nominal	1.- Presente 2.- Ausente	Frecuencias y porcentajes
Epilepsia				
Sordera				

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	UNIDAD DE MEDICION	PRUEBA ESTADISTICA
AFECTACION OFTALMOLOGICA (CORIORRETINITIS)	Cualitativa	Nominal	1.- Presente 2.- Ausente	Frecuencias y porcentajes

#### Variables Bioquímicas

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	UNIDAD DE MEDICION	PRUEBA ESTADISTICA
AFECTACION HEPATICA (Elevación de ALT)	Cualitativa	Nominal	1.- Presenta 2.- Ausente	Frecuencias y porcentajes
AFECTACION HEMATOLOGICA	Cualitativa	Nominal	1.- Presente 2.- Ausente	Frecuencias y porcentajes
ANEMIA	Cualitativa	Nominal	1.- Presente 2.- Ausente	Frecuencias y porcentajes
LIFOPENIA				
PLAQUETOPENIA				

## **8. DESARROLLO DEL PROYECTO:**

Se revisaron los expedientes electrónicos de la Consulta externa del servicio de Infectología Pediátrica para seleccionar la población del estudio donde se realizó una lista de los candidatos. Se ingresaron al estudio todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión previamente descritos que se encontraron en seguimiento por el área de consulta externa de Infectología Pediátrica en el periodo especificado. Se asignó un número de folio para cada paciente. Se recabaron datos de las variables a estudiar por medio de las notas médicas de consulta externa y hospitalización del archivo electrónico de cada paciente. De las características clínicas petequias, ictericia, neumonitis y hepatomegalia se tomaron como presente si son referidas en las notas médicas. Para las características clínicas de microcefalia se tomaron como referencia las tablas de la OMS para perímetro cefálico. Para la característica clínica de peso bajo para edad gestacional se utilizaron como patrón de referencia las tablas de peso para edad gestacional de Jurado García. Se revisaron niveles de la enzima hepática alanino transferasa, niveles de hemoglobina, niveles de leucocitos y linfocitos de cada paciente por medio del sistema electrónico de resultados laboratoriales de la UMAE Hospital de Pediatría. Para la evaluación de los parámetros bioquímicos tomados en cuenta para este estudio se usó como patrón de referencia los valores contenidos en Manual Washington de Pediatría, tomando en cuenta los niveles normales para cada edad. Se realizó captura de la información del paciente por medio de la hoja de recolección de datos realizada para este estudio, registrándose la edad de la última nota médica registrada en el expediente electrónico, la edad al diagnóstico, el género, el lugar de residencia y los parámetros clínicos y bioquímicos descritos.

## **9. RECURSOS E INFRAESTRUCTURA:**

Nuestro Hospital de Pediatría atiende pacientes de todos los grupos etarios y con enfermedades de todo tipo incluyendo recién nacidos, contando con área de hospitalización neonatal donde regularmente se encuentran las infecciones congénitas por CMV. Además tiene especialidades y subespecialidades con áreas de consulta externa en donde se atienden y dan seguimiento a niños con diagnóstico de infección congénita por CMV. El equipo que realizó esta investigación cuenta con un médico Infectólogo Pediatra con experiencia en el diagnóstico de infección congénita por CMV. No representará un costo adicional al Instituto. Los gastos producidos por la investigación corrieron a cargo del investigador principal. El equipo de cómputo y la papelería, así como los programas estadísticos para realizar el análisis de los datos, fueron proporcionados por los investigadores.

El estudio se llevó a cabo en el departamento de Infectología pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría, CMNO, el cual se encuentra en calle Belisario Domínguez No. 735, Colonia Independencia, Guadalajara, Jalisco. Teléfono: 36 17 00 60, extensión 31739.

### **9.1 RECURSOS MATERIALES:**

Expediente clínico, hoja de recolección de datos, computadora, Software Microsoft Office, Windows XP 2018 (Word, Excel y Power Point), programa para análisis estadístico SPSS en su versión 25.0, impresora, hojas, bolígrafos.

### **9.2 RECURSOS HUMANOS:**

- Médico residente de segundo año de infectología pediátrica que fungirá como investigador principal.
- Director de tesis especialista en infectología pediátrica adscrito al servicio de infectología en la UMAE de pediatría.
- Asesor metodológico con postgrado en investigación.



### **9.3 FINANCIAMIENTO:**

Los gastos producidos por la investigación corrieron a cargo del investigador principal.

### **10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

Se utilizó el programa Excel (Microsoft Office XP 2018) para la realización de la base de datos; y el programa estadístico SPSS versión 25.0 para Windows para el análisis de datos.

El análisis descriptivo de los datos obtenidos se ordenó y se clasificó para ser presentados mediante gráficas y cuadros. Las variables cuantitativas se analizaron por medio de mediana y rangos en casos de distribución no simétrica y mediante media y desviación estándar en aquellos casos de distribución simétrica.

## **11. CONSIDERACIONES ÉTICAS:**

Se solicitó la aprobación del Comité local de Investigación en Salud así como de la aprobación del Comité de Ética en Investigación del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente IMSS siendo aprobado con el número de registro 2020-1302-019. En todo tiempo este protocolo de estudio estuvo sujeto a las disposiciones marcadas en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud del Capítulo I de los artículos 13, 14, 16, 17,20 y 21, respetando los principios éticos contenidos en el código de Nuremberg, el informe de Belmont, la declaración de Helsinki.

Se consideró como una investigación sin riesgo para la vida y la salud de la persona en la que tal investigación se realizó, ya que empleó un método de investigación retrospectivo, en el que no se realizó ninguna intervención, el campo de trabajo son expedientes clínicos y censos de registro. Aunque el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, en los artículos 20,21 y 22, así como en el 9° principio de la Guía de las Buenas Prácticas Clínicas, se menciona la inclusión de consentimiento informado en todo protocolo de investigación, por el uso de datos personales e información sensible del paciente. Por lo que se solicitó dispensa de este, con base a la pauta 10: "Modificaciones y dispensas del consentimiento informado", de las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación relacionada con la salud de los seres humanos. Sin la dispensa la investigación se hacía impracticable, debido a que, dentro de esta muestra, se consideró la posibilidad de encontrar pacientes que ya fueron dados de alta de este hospital, no tiene citas agendadas próximamente, se encuentren en otro estado o incluso hallan fallecido. Por lo que se adjunta el oficio de dispensa en el apartado de anexos (Anexo 3).

Una vez aprobado el protocolo de estudio se inició la revisión de expedientes electrónicos para crear la lista de candidatos para seleccionar la población de estudio.

Se realizó una lista con los nombres de los pacientes, y para aquellos que cumplieron con los criterios especificados que fueron ingresados al estudio se asignó un número de folio consecutivo de acuerdo al orden de inclusión, respetando en todo momento la confidencialidad del sujeto de investigación. Los datos personales y los recabados por este estudio se relacionaron con el número de folio asignado por medio de una base de

datos a la cual solo tuvo acceso el investigador principal y el director de tesis, realizada en una computadora personal con clave de acceso que únicamente contó el alumno y director de tesis. No fueron revelados en ningún momento datos personales o características que permitieran la identificación de algún paciente en específico. La información obtenida en este protocolo se conservara en la base datos previamente descrita por un plazo de 5 años, posteriormente se eliminará.

## 12. RESULTADOS

Se revisaron un total de 27 expedientes de pacientes con diagnóstico de infección congénita por CMV durante el período 2017 al 2019 del Hospital de Pediatría UMAE Centro Médico Nacional de Occidente que acudieron a la consulta externa de infectología. De ellos, 17 fueron del género masculino (63%) y 10 pacientes del femenino (37%)

*Tabla 1. Características sociodemográficas de los pacientes con CMV congénito UMAE Hospital de Pediatría*

EDAD	2- 6 meses	26.9 % (n=7)
	7-12 meses	23.1% (n=6)
	>12 meses	50% (n=13)
GENERO	MASCULINO	58.6% (n=17)
	FEMENINO	34.5% (n=10)
RESIDENCIA	LOCALES	65.5% (n=19)
	FORANEOS	20.7% (n=6)

El 50% de los pacientes se diagnosticó a las 2 semanas de nacimiento y sólo el 30.8% se detectó en la primera semana de vida. El 50% de los pacientes tenía  $\geq 1$  año de edad al momento de la evaluación inicial por el servicio de infectología. En lo que respecta al lugar de procedencia el 76% de los pacientes eran de Jalisco y sólo 6 pacientes fueron foráneos representando el 24%.

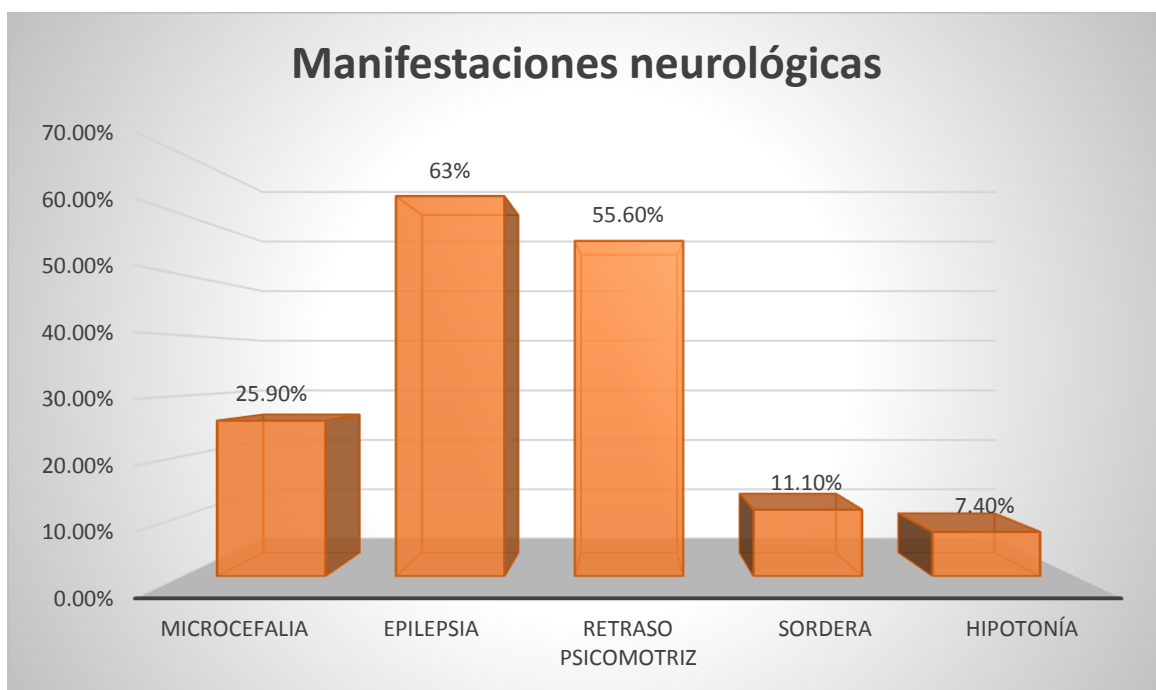
En cuanto al cuadro clínico de los pacientes con CMV congénito el 100% de la población tuvo manifestaciones clínicas, dentro de éstas incluyeron hepatomegalia en un 40.7%, peso bajo para la edad gestacional con 33.3%, ictericia en un 29.6%, neumonitis con 22.2% y petequias en un 11.5%.

Grafico 1. Manifestaciones clínicas en pacientes con CMV UMAE Hospital Pediatría  
CMNO (n=27)



El 81.5% presentó manifestaciones neurológicas, siendo epilepsia la de mayor frecuencia representando el 63%, seguido de retraso psicomotriz en un 55.6%, microcefalia con 25.9%, sordera neurosensorial en un 11.1% e hipotonía en un 7.4%.

*Grafico 2. Manifestaciones neurológicas pacientes con CMV congénito en UMAE Hospital de Pediatría*



Dentro de otras manifestaciones a órgano blanco solo un 3.7% presentó coriorretinitis y elevación de ALT en un 37%.

En lo que respecta a alteraciones hematológicas estuvieron presentes en un 29.6%, predominando trombocitopenia y anemia con un 18.5% en ambas, y linfopenia representó la de menor frecuencia con un 11.1%.

*Tabla 2. Variables bioquímicas en pacientes con CMV congénito UMAE Hospital de Pediatría*

VARIABLE	PORCENTAJE
ALT >80	37%
ANEMIA	18.50%
LINFOPENIA	11.10%
PLAQUETOPENIA	18.50%

### 13. DISCUSIÓN

En contraste a lo registrado en la literatura, el 90% de las infecciones congénitas por CMV son asintomáticas al nacimiento y sólo el 10% son sintomáticos, Elizabeth C. et al (2013) reportaron que sólo el 10% de las infecciones congénitas por CMV son sintomáticas, sin embargo, en nuestro estudio el 100% de la población tuvo manifestaciones clínicas al nacimiento.

Boppana S. et al (2013) reportaron que las manifestaciones clínicas pueden ir desde síntomas no específicos hasta afección multiorgánica con particular predilección hacia el sistema reticuloendotelial (hepato-esplenomegalia) y SNC. En nuestro estudio concordaron dichas manifestaciones siendo la hepatomegalia una de las más frecuentes con un 40.7% y hasta un 81.5% de los pacientes tuvieron afección a SNC. Asimismo, en contraste a lo reportado en el mismo estudio, donde el hallazgo más común fue rash petequiral (76%) en nuestro estudio fue la de menor frecuencia con 11.5%. Por otra parte, la manifestación neurológica más frecuente reportada en la literatura fue microcefalia, sin embargo, en nuestro estudio la de mayor frecuencia fue epilepsia (63%).

Aunque algunos estudios sugieren que alrededor del 10% de los pacientes sintomáticos mueren durante el periodo neonatal con reporte de tasa de mortalidad de 5%, en nuestro estudio ninguno de los pacientes falleció. Sin embargo, un alto porcentaje (81.5%) cursó con secuelas graves y afección principal a nivel de SNC tales como retraso psicomotriz siendo más de la mitad de la población, así como epilepsia, sordera neurosensorial e hipotonía, condiciones que afectan la calidad de vida del paciente y siendo así una condición de salud pública importante. Cifras que contrastaron con lo descrito por Kirby T. et al (2016) donde mencionan que alrededor del 20% de los recién nacidos infectados se enfrentan con deterioro del neurodesarrollo con secuelas permanentes.

Romero H. et al (2013) describieron que los principales hallazgos de laboratorio encontrados en niños infectados sintomáticos fueron reflejo principalmente de los sistemas hepato-biliar y reticuloendotelial encontrándose transaminasemia con elevación de ALT en un 80-83% e hiperbilirrubinemia en un 80-81%. Sin embargo, en nuestro estudio sólo el 29.6% cursaron con hiperbilirrubinemia y 37% con transaminasemia (elevación de ALT). En mismo estudio descrito se documenta que como principal hallazgo hematológico fue la trombocitopenia siendo menor a 100,000 /mm<sup>3</sup> hasta en un

77% de los casos. En nuestro estudio sólo representó el 18.5%, donde también se menciona que el hallazgo hematológico de menor frecuencia es la presencia de anemia siendo menor al 10%, contraste a nuestro estudio donde al igual que trombocitopenia la presencia de anemia fue de un 18.5%.

En lo que respecta a lo descrito en la literatura, a la exploración oftalmológica se ha documentado que las afecciones encontradas más frecuentemente son coriorretinitis y/o atrofia óptica en aproximadamente el 10% de los niños sintomáticos. Sin embargo, en nuestro estudio sólo representó un 3.7% con la presencia de coriorretinitis. <sup>13</sup>

Dentro de la principal limitación que tuvo este estudio, fue el hecho de ser retrospectivo por lo que existió información que no estaba descrita en los expedientes de forma específica, datos tales como tratamiento empleado, estudios de gabinete (neuroimagen) y valoraciones periódicas posteriores de secuelas.

#### **14. CONCLUSIONES**

Se revisaron un total de 27 expedientes de pacientes con diagnóstico de infección congénita por CMV durante el período 2017 al 2019. De los cuales existió predominio de género masculino con 63% y el 76% procedían del estado de Jalisco.

A la mitad de los pacientes se les realizó el diagnóstico a las dos semanas de vida y sólo 8 pacientes se detectaron dentro de la primera semana de nacimiento.

El 50% de los pacientes fue valorado por primera vez por nuestro servicio posterior al año de edad, lo cual habla de una evaluación tardía.

Las principales características clínicas al momento del diagnóstico fueron: hepatomegalia (40.7%), peso bajo para la edad gestacional (33.3%), ictericia (29.6%), neumonitis (22.2%) y petequias (11.5%).

Las principales secuelas neurosensoriales encontradas fueron: epilepsia (63%), retraso psicomotriz (55.6%), microcefalia (25.9%), sordera neurosensorial (11.1%) e hipotonía (7.4%).

Dentro de otras manifestaciones a órgano blanco, se detectaron coriorretinitis en 3.7% y elevación de ALT en 37% de los casos. En lo que respecta a alteraciones hematológicas estuvieron presentes en un 29.6%, predominando trombocitopenia y anemia con un 18.5% en ambas, y linfopenia representó la de menor frecuencia con un 11.1%.



La infección sintomática por CMV de adquisición congénita puede ir desde síntomas no específicos hasta afección multiorgánica con particular predilección hacia el sistema reticuloendotelial y SNC, lo cual se reflejó en nuestro estudio siendo así las manifestaciones más frecuentes la hepatomegalia y afección a SNC, quedando en menor frecuencia las hematológicas.

### **IMPLICACIONES Y PERSPECTIVAS**

- 1- En base en que el tratamiento oportuno reduce las secuelas neurosensoriales, consideramos necesario la realización de tamizaje en mujeres embarazadas para la detección oportuna de infección congénita y así instaurar tratamiento oportuno.
  
- 2- Debido a las importantes secuelas neurosensoriales que presentan los pacientes con CMV congénito (retraso psicomotriz, epilepsia y sordera neurosensorial), se requiere de una atención multidisciplinaria y seguimiento periódico a largo plazo, lo cual no se realiza de manera rutinaria en nuestra unidad, por lo que se sugiere un abordaje y seguimiento interdisciplinario para mejorar la calidad de vida.

## 15. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Instituto Mexicano del Seguro Social. Catalogo Maestro de Guías de práctica clínica. Evidencias y recomendaciones. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección por Citomegalovirus en la edad Pediátrica. México, 2013.
2. Boppana SB, Pass RF, Britt WJ, Stagno S, Alford CA. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 1992 Feb; 11(2):93-99. DOI: 10.1097/00006454-199202000-00007.
3. KENNESON A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol* 2007; 17 (4) 253-76.
4. González-García, C., Reyes-Méndez, M., Ortega-Pierres, L., Rodríguez-Sánchez, A., Sandoval-Guido, V., & Sereno-Coló, J. (2014). Seroprevalencia y detección de infección primaria por citomegalovirus mediante prueba de avidéz IgG en el primer trimestre de embarazo. *Salud Pública de México*, 56(6), 619-62
5. Mandell, Douglas, Bennetts J. Principles and practice of infectious diseases. Elsevier. 8 edition. Vol 1. 4557-4801.
6. Elizabeth C, Mark R, Congenital Cytomegalovirus infection, New Prospects for prevention and therapy. Swanson & Schleiss congenital cytomegalovirus infection. 2013; 336-349.
7. Adam W, Beverley M, Palasanthiran P, at all. Recognition, treatment, and sequelae of congenital cytomegalovirus in Australia: An observational study. *Journal of clinical Virology*. 2018(108): 121-125.
8. Adachi K, Jiahong X, Camarca M, at all. Congenital CMV and VIH Perinatal Transmission. *The pediaatric Infectious Disease Jorunal Publish Ahead of Print*. 1-25.
9. Sanbonmatsu S, Perez M, Navarro JM. Infección por citomegalovirus humano. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2014;32(1):15-22.
10. Boppana S, Ross S, Fowler K. Congenital Cytomegalovirus infection clinical outcome. *CID Clinical infectious diseases*. 2013;57(s4):178-181.
11. Marsico C, Kimberlin D. Congenital Cytomegalovirus infection: Advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment. *Italian Journal of pediatrics*. 2017:43-48

12. Britt W-J, Pricard M-N. New Therapies for Human Cytomegalovirus Infections. *Antiviral Elsevier*. 2018;159: 153-174. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.09.003>
13. Romero H, Ruiz G, Contreras M. Infección Congénita por Citomegalovirus. *Repert.med.cir*. 2013; 22(4):237-247.
14. Enfermedades infecciosas en pediatría. Informe del comité de enfermedades infecciosas de la American Academy of pediatrics. Edit Panamericana. 28 edición.
15. Alvarado E, Hernandez T. Seroepidemiology of cytomegalovirus infection in pregnant women in Durango City Mexico. *BMC Infectious Diseases* 2014; 484: 1471-2334.
16. Alvarado E, Terrones S. Seroepidemiology of Cytomegalovirus Infection in Pregnant Women in the Central Mexican City of Aguascalientes. *J Clin Med Res*. 2018; 10 (4): 337-344.
17. Gonzalez G, Reyes M. Seroprevalence and detection of primary infection by cytomegalovirus with IgG avidity test during the first quarter of pregnancy. *Salud Publica Mex* 2014; 56: 619-624.
18. Martins A, Arias E. Sensorineural hearing loss secondary to perinatal infections. *Rev FASO* año 24 nº 1 2017; p.55-61.
19. Escobar C-M, et al. Asociación entre neuroimagen y secuelas neurológicas en pacientes con infección congénita por citomegalovirus. *Neurología*. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.11.003>.
20. Cofre F, Delpiano L. TORCH syndrome: Rational approach of pre and post natal diagnosis and treatment. Recommendations of the Advisory Committee on Neonatal Infections Sociedad Chilena de Infectología, 2016. *Rev Chilena Infectol* 2016; 33 (2): 191-216.
21. Festary C, Kourí C. Management of Cytomegalovirus Infections and Herpes Simplex Virus in Pregnant Women and Newborns. *Rev Cubana Obstet Ginecol* vol.42 no.1 2016; p 1-15.
22. Rodríguez M, Benitez C. Cytomegalovirus: from primoinfection to retinitis. *Rev Cubana Oftal* 2014;27(3):439-454.

23. Mejias Q, Huertas G. Cytomegalovirus infection and pregnancy: report of two cases. *Rev Peruana Obstet Ginecol* 2015; p 77-83.
24. Romero G, Cabrera M. Evaluation of Cytomegalovirus Infection in Low-Birth Weight Children by Breast Milk Using a Real-Time Polymerase Chain Reaction Assay. *Journal of Medical Virology* 2015; 87:845–850.
25. William J., Congenital HCMV infection and the enigma of maternal immunity; Accepted Manuscript Posted Online 10 May 2017 *J. Virol.* <https://doi:10.1128/JVI.02392-16>.
26. Hughes BL, Gyamfi-Bannerman C. Diagnosis and antenatal management of congenital cytomegalovirus (CMV) infection; *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2016. <https://doi:10.1016/j.ajog.2016.02.042>.
27. William D, Suresh B. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy; *Lancet Infect Dis* 2017; 17: e177–88.
28. Nicole L., King C. Cytomegalovirus Infection in Pregnancy. *Birth Defects Research* 2017; 109:336–346.
29. Griffiths P., Baraniak I. The pathogenesis of human cytomegalovirus. *Journal of Pathology* 2015; 235: 288–297.
30. Mack I, Burckhardt M-A. Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection in Children of Seropositive Women. *Front. Pediatr.* 2017; 5:134. <http://doi:10.3389/fped.2017.00134>.
31. Dioverti MV, Razonable RR. Cytomegalovirus. *Microbiol Spectrum* 2016; 4(4):DMIH2-0022-2015. <http://doi:10.1128/microbiolspec.DMIH2-0022-2015>.
32. Kirby T., Zwizwai R. Congenital cytomegalovirus a neglected health problem; *Lancet Infect Dis* 2016; 16: e 900-01.
33. Taniguchi R., Koyano S. A Thr72Ala polymorphism in the NKG2D gene is associated with early symptomatic congenital cytomegalovirus disease. Department of Virology I, National Institute of Infectious Diseases, 2015. <http://doi:10.1007/s15010-015-0774-x>.

34. Kimberlin DW, Lin CY, Sanchez PJ, et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr* 2003; 143 (1): 16-25.

## 16. ANEXOS

### 16.1 ANEXO 1 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	MA R – FEB 201 8	MARZ O – ABR 2019	MAY - JUN 201 9	JULI O – AGO 2019	SEP T – OCT 2019	NO V – DIC 201 9	ENERO - FEB 2020	MARZ O 2020
Revisión bibliográfica								
Elaboración del protocolo								
Revisión por el comité								
Recopilación de datos								
Codificación procesamiento y análisis de información								
Entrega de trabajo final								

## 16.2 ANEXO 2 HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS



### HOJA DE RECOLECCION

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

Folio: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Genero: M \_\_\_ F \_\_\_

Residencia: Jalisco ( ) Foráneo ( ) Lugar de residencia: \_\_\_\_\_

#### **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

Edad al diagnóstico: \_\_\_\_\_

Manifestaciones clínicas derivadas por infección CMV: Presente ( ) Ausente ( )

Manifestación clínica	Presente	Ausente
Petequias		
Ictericia		
Hepatomegalia		
Neumonitis		
Bajo peso al nacimiento		

Afectación neurológica: Presente ( ) Ausente ( )

Manifestación clínica	Presente	Ausente
Microcefalia		
Epilepsia		
Sordera		

Trastornos Oftalmológicos (coriorretinitis) Presente ( ) Ausente ( )

#### **VARIABLES BIOQUÍMICAS**

Afectación Hepática (elevación ALT) Presente ( ) Ausente ( )

Afectación Hematológica Presente ( ) Ausente ( )

Parámetros bioquímicos	Presente	Ausente
Anemia		
Linfopenia		
Plaquetopenia		

## 16.3 ANEXO 3 CARTA DE DISPENSACION

### Solicitud de Dispensa de Consentimiento Informado

H. Comité de Ética en Investigación del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente IMSS

Presente:

Mediante la presente, solicito respetuosamente la dispensa al Comité de Ética en Investigación del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente IMSS para el tema correspondiente al consentimiento informado, del cual se hace referencia en los artículos 20, 21 y 22 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título II, Capítulo I en su última modificación del 2014. Nuestro proyecto de investigación lleva por título **“Características clínicas de los pacientes portadores de infección congénita por CMV en la UMAE hospital de pediatría CMNO”**, se trata de un estudio Retrospectivo, para la cual nos basaremos únicamente en la información contenida en los Expedientes Clínicos de los pacientes en cuestión. Al pertenecer nosotros a un Centro Médico Nacional el cual es un Hospital de concentración nacional y que atiende a pacientes de múltiples estados de la República Mexicana, la localización de los pacientes resulta difícil por el volumen de los mismos, así como por sus lugares de origen, lo que dificulta concretar audiencias con cada uno de ellos para solicitar el consentimiento informado.

Nos comprometemos a que en todo momento la información confidencial y personal contenida en el expediente clínico de cada uno de los pacientes, será debidamente resguardada en todo momento. Así mismo y de acuerdo a las directivas de la Buena Práctica de la Conferencia Internacional de Armonización basadas en la Declaración de Heisinki, especialmente haciendo hincapié en el undécimo principio el cual indica que se debe proteger la confidencialidad de los datos que permita la identificación de los sujetos de estudio . El respeto por la privacidad y las reglas de confidencialidad seguirán la regulación al respecto.

**Atentamente**

---

Director de tesis: Dr. Rafael Tadeo Loaeza Rodríguez



#### 16.4 ANEXO 4. CARTA DE CONFIDENCIALIDAD

Guadalajara, Jalisco a 24 Febrero 2020

El Dr. Rafael Tadeo Loaeza Rodríguez (Investigador responsable) del proyecto titulado **“Características clínicas de los pacientes portadores de infección congénita por CMV en la UMAE hospital de pediatría CMNO”** con domicilio ubicado en Av. Belisario Domínguez No. 735, Colonia Independencia. C. P 44340. Guadalajara, Jalisco; a 24 de Febrero de 2020 , me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, directivas, directrices, circulares, contratos, convenios, instructivos, notas, memorandos, archivos físicos y/o electrónicos, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información que documente el ejercicio de las facultades para la evaluación de los protocolos de investigación, a que tenga acceso en mi carácter investigador responsable, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en el ejercicio de mis funciones como investigador responsable.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se estará acorde a la sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal del Estado de Jalisco, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

Acepto

---

Nombre y Firma