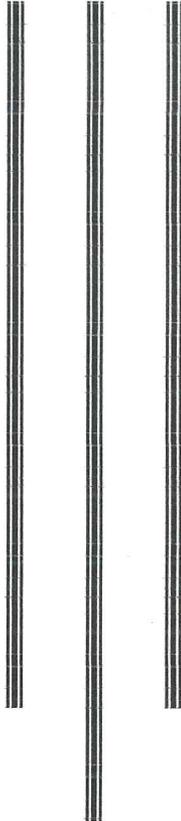




UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



Prevalencia de
Citomegalovirus diagnosticado
mediante papel filtro en recién
nacidos en un hospital de tercer
nivel

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

NEONATOLOGÍA



P R E S E N T A:

Dra. Tamara Alejandra Valdivia
González

TUTORES:

Dra. DINA VILLANUEVA GARCÍA
Dr. JOSÉ ARELLANO GALINDO



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2025



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.

Dr. Claudia Gutiérrez Camacho
Director de Enseñanza y Desarrollo Académico
Hospital Infantil de México Federico Gómez



Dra. Dina Villanueva García
Tutora de Tesis
Jefa de Servicio del Departamento de Neonatología
Hospital Infantil de México Federico Gómez



Dr. José Arellano Galindo
Tutor Metodológico de Tesis
Investigador en Ciencias Médicas D.
Unidad de Investigación en Enfermedades Infecciosas.
Laboratorio de Virología Clínica y Experimental
Hospital Infantil de México Federico Gómez
Instituto Nacional de Salud

Dedicatorias

En primer lugar, quiero agradecer a Dios, por su gracia y favor infinito sobre mi vida, por darme la provisión y protección necesaria que me permitió llegar hasta aquí.

A mi madre, Luz Marina mujer virtuosa como dice la biblia, quien siempre ha sido un pilar en cada etapa de mi vida.

A mi hermana Tania una mujer esforzada y valiente quien ha sido un apoyo fundamental en esta etapa, sin lo cual no habría sido posible finalizarla.

A mi tío Bayardo Ramírez un hombre con un corazón maravilloso, esforzado, con un corazón noble y ejemplo a seguir como padre, esposo y abuelo.

A mi tutora de tesis y jefa de Servicio Dra. Dina Villanueva una mujer con una gran trayectoria como médico, con grandes investigaciones y aportes en la Neonatología.

A mi jefe de Departamento, que admiro mucho por su trayectoria como médico, y por su humildad como persona Dr. Raúl Villegas. Con extraordinarios aportes a la Neonatología. Gracias por guiar a todos los extranjeros que venimos buscando justo eso, la excelencia. Gracias por todo jefe.

A mis adscritas Dra. Mónica García, Dra. Fernanda Barreiro, Dra. Ana Miranda, Dra. Mariana Ávila, gracias por enseñarme, por sus consejos, gracias por ser no solo excelentes neonatólogas, si no excelentes seres humanos. Gracias de todo corazón.

A mi familia de médicos Nicas en México, Luz María, Marvin, Mijaíl, Xaviera gracias por ese calor nicaragüense, por apoyarme e impulsarme a seguir a la meta.

A mi amiga y hermana Guisselle Rodríguez, quien me ha dado unos sobrinos hermosos gracias por seguirme demostrando tu afecto y tu solidaridad a pesar de la distancia.

A mi amigas y colegas pediatras, la mejor nefróloga Dra. Yarima López, y la mejor cardióloga Dra. Karla Escorcía, gracias por siempre estar ahí para mostrarme su apoyo independientemente de las circunstancias.

A mi amigo, internista y el mejor reumatólogo Dr. Marlon Sandino gracias por ser incondicional en esta etapa difícil, pero a la vez hermosa, que Dios cumpla todos los anhelos de tu corazón Sandi.

ÍNDICE

ANTECEDENTES.....	1
INFECCION CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS.....	2
MECANISMO DE TRANSMISIÓN.....	3
NEUROPTOGENESIS.....	4
DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN MATERNA.....	5
DIAGNOSTICO DE INFECCIÓN FETAL.....	7
DETECCIÓN Y DIAGNOSTICO NEONATAL.....	8
DIAGNOSTICO POR IMÁGENES.....	10
TRATAMIENTO.....	12
PREVENCIÓN.....	13
DIRECTRICES FUTURAS.....	14
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	16
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	16
JUSTIFICACIÓN.....	17
HIPOTESIS.....	17
OBJETIVOS.....	18
PROCEDIMIENTOS.....	18
PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO.....	19
VARIABLES.....	19
RESULTADOS.....	22
DISCUSIÓN.....	23
CONCLUSION.....	26
RECURSOS HUMANOS, ÉTICOS, FÍSICOS, Y FINANCIEROS.....	27
CRONOGRAMA.....	28
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	29
LIMITACIÓN DEL ESTUDIO.....	29
ANEXOS.....	32

ANTECEDENTES:

El Citomegalovirus es un virus de la familia *Herpesviridae*, se transmite por fluidos corporales a través de contacto estrecho, así como transfusiones y trasplantes de órganos. En el embarazo la infección primaria es asintomática en el 95% de los casos. (1)

Las mujeres que tienen contacto con niños menores de tres años tienen mayor riesgo de primoinfección en el embarazo.

La infección fetal ocurre vía transplacentaria con la viremia materna. Tiene un periodo de incubación de 20-60 días se presenta como un síndrome mononucleósico, con linfadenopatías, recuento alto de linfocitos, alteración de las pruebas hepáticas, fiebre por 2-3 semanas. (1)

El Citomegalovirus congénito (CMVc), tiene una estimación de prevalencia 4.5/1,000 nacidos vivos, es la Infección viral congénita más común en los Estados Unidos, pero sigue estando poco diagnosticado. En México Arellano et al 2014; reportaron una prevalencia 2.5% en pacientes hospitalizados en el departamento de neonatología. Resultados a largo plazo asociados a CMVc incluyen pérdida auditiva neurosensorial, discapacidad intelectual, parálisis cerebral, trastornos convulsivos y retrasos en el aprendizaje que puede desarrollarse hasta en el 20% de todos los niños infectados. (2)

El principal desafío en el diagnóstico del CMV en la etapa perinatal es distinguir entre infecciones congénitas y posnatales. Plosa et al 2014, definió como Infección congénita la detección de virus en muestra de saliva por cultivo celular durante las primeras tres semanas de vida post natal en donde infección perinatal fue definida como la primera detección del virus en cultivo de saliva y confirmada por PCR tres semanas después del nacimiento. (3)

Se debe realizar la prueba a cualquier recién nacido con signos o síntomas indicativos de infección intrauterina por CMV. Los recién nacidos infectados eliminan grandes cantidades de virus en la saliva y la orina; por lo tanto, ambas muestras son útiles para la identificación de Citomegalovirus congénita en lactantes. Existen muchos métodos diagnósticos de la infección congénita mediante distintos métodos obteniéndose a través de muestras de orina, saliva y sangre seca obtenida en recién nacidos.(4)

Los avances en la terapia antiviral neonatal para la infección por CMVc han sido significativos en los últimos años. La indicación del tratamiento siempre está relacionada con la enfermedad sintomática. Debido a la toxicidad de los medicamentos antivirales, su uso en recién nacidos con infección congénita debe equilibrar los riesgos y beneficios.

En los recién nacidos con infección congénita y que presentan síntomas como calcificaciones intracraneales, microcefalia, pérdida auditiva neurosensorial, índice anormal de líquido cefalorraquídeo, coriorretinitis; en estos casos se reserva el uso de valganciclovir. El tratamiento con medicamentos antivirales no se recomienda de forma rutinaria para recién nacidos con la enfermedad levemente sintomática al nacer, para recién nacidos menores de 32 semanas de gestación o para bebés de más de 30 días, debido a que no hay evidencia suficiente de su beneficio. (4)

MARCO TEÓRICO

El impacto clínico del CMV se ha evaluado principalmente en relación con factores maternos, como el estado inmunológico. La tasa de transmisión vertical es mayor entre mujeres sin infección previa por CMV que entre mujeres previamente expuestas lo que indica que la inmunidad preexistente puede tener un efecto protector. La transmisión vertical ocurre en las primeras 20 semanas de embarazo conducen a un peor resultado clínico que la transmisión que cuando ocurre más tarde. Esto último probablemente esté relacionado con una mayor susceptibilidad a la infección debido a la organogénesis fetal y a un sistema inmunológico fetal aún en desarrollo. (5)

Entre los niños con infección congénita, se estima que el 12,7% tiene síntomas al nacer, que van desde leves, como petequias, hasta graves, como microcefalia. (5).

Varios estudios han demostrado una respuesta inmune adaptativa específica del CMV en niños con infección congénita, como las células T o B $\gamma\delta$ y $\alpha\beta$, así como una respuesta inmune innata. Un aumento de células NK se observó en niños con infección congénita, y su frecuencia fue mayor en aquellos que fueron sintomáticos al nacer.

En estudios proteómicos, se observó un aumento de citocinas derivadas de macrófagos en niños con infección congénita, mientras que se observó un aumento de β -defensina observado en aquellos que eran asintomáticos al nacer (2).

MECANISMO DE TRANSMISIÓN

El Citomegalovirus se transmite a través del contacto estrecho entre personas a través de saliva, orina, transfusiones de sangre, trasplante de órganos y secreciones genitales. (1) Tienen mayor riesgo de primoinfección las mujeres que están en contacto con niños menores de 3 años de edad.

El periodo de incubación de la enfermedad fluctúa entre 20-60 días y cuando hay síntomas, se presenta como un síndrome mononucleósico, con fiebre por 2-3 semanas, linfadenopatías, recuento alto de linfocitos y alteración de las pruebas

hepáticas. La infección fetal ocurre por vía transplacentaria con la viremia materna. (1)

La infección también puede ocurrir en mujeres previamente inmunes por reactivación o reinfección viral. En esta situación, solo del 1 –2% de los fetos se infecta, y la gran mayoría de los infectados (>90%) están asintomáticos al nacimiento. (4)

La infección fetal puede ocurrir durante todo el embarazo, si bien la gravedad es mayor en el primer y el segundo trimestre y la posibilidad de transmisión es mayor en el tercer trimestre (4). Ver Tabla 1.

Tabla 1. Riesgo de transmisión de la infección congénita por CMV y secuelas neurológicas de acuerdo a edad gestacional de la infección primaria

Trimestre	Tasa de Transmisión	Hipoacusia/alteración del neurodesarrollo si el feto está infectado	Hipoacusia/alteración del neurodesarrollo si se desconoce transmisión
1 ^{er}	36,8%	22,8%	8,4%
2 ^{do}	40,3%	0,1%	0%
3 ^{er}	66,2%	0%	0%

Adaptado de Chatzakis, 2020².

Tomado de: Aguilera, de la Fuente, Congenital cytomegalovirus infection. New challenges for clinical practice [Rev Med Clin. Condes - 2023; 34(1) 75-83]

Neuropatogénesis

CMV es un virus neurotrópico, fácilmente cruza la barrera Hemato-encefálica siendo capaz de infectar y replicar en células residentes en el cerebro, incluyendo astrocitos, neuronas y microglía. Las lesiones causadas por CMV dependen del momento de infección en el embarazo y etapas correspondientes del cerebro fetal desarrollo.

La infección en el primer trimestre del embarazo provoca graves neuropatologías durante el neurodesarrollo, pues afecta el desarrollo cortical y la migración neuronal conduciendo a polimicrogiria y lisencefalia, mientras que las infecciones en el tercer trimestre pueden ocasionar inflamación, lesiones en la sustancia blanca y quistes (figura 1).

Posibles mecanismos moleculares de Cortical desregulada, se ha estudiado células madre neurales, lo que demuestra aumento de la expresión del gen PAFAH1B1, codificación LIS1 (lisencefalia-1). LIS1 es un componente de la activación plaquetaria complejo de factor acetil-hidrolasa, que es importante para dirigir migración neuronal.

Otros mecanismos moleculares también pueden mediar el feto. Se ha descubierto que el CMV inducir la regulación negativa del gen, nidogen 1 (NID1), proteína de membrana importante para migración neuronal, regulando proliferación de células de Schwann, migración y producción de mielina. La respuesta inflamatoria del huésped puede también contribuir a la neuropatía por CMV. Microglía y astrocitos infectados pueden convertirse en super productores activos de citocinas, lo que lleva a una amplia propagación respuesta proinflamatoria en el cerebro fetal en desarrollo. (8)

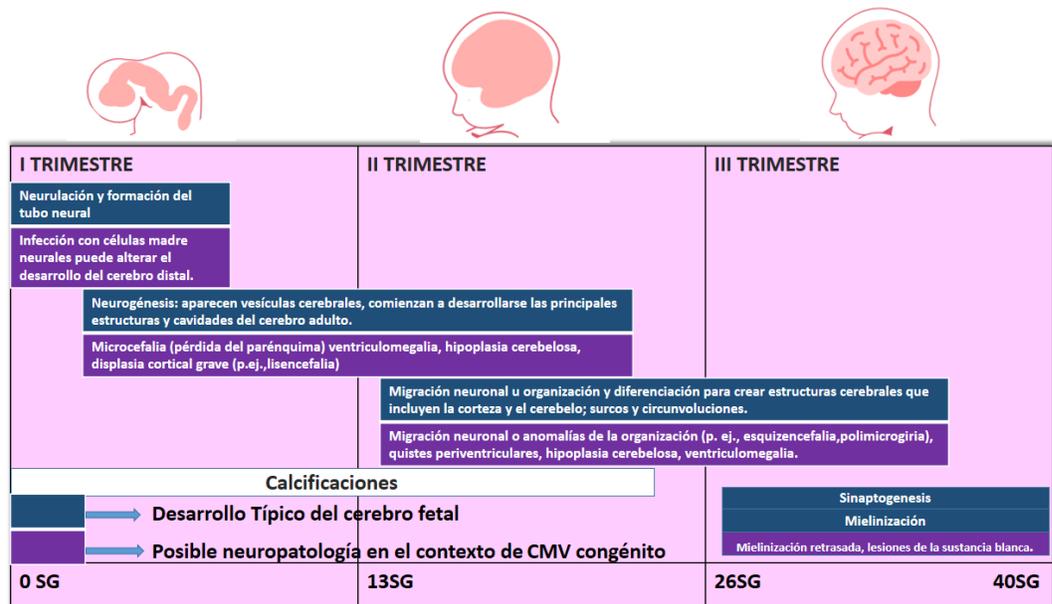


Figura 1. Tomado de Pesch MH, Schleiss MR. Emerging Concepts in Congenital Cytomegalovirus Pediatrics. 2022;150(2):e2021055896. Adaptado y traducido al español.

DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN MATERNA

El diagnóstico en la embarazada y el diagnóstico de infección en el feto se realiza a través de la determinación de avidez de los anticuerpos IgG maternos (para

identificar infección primaria) la detección del virus en reacción de cadena polimerasa o cultivo de líquido amniótico (para identificar infección activa). (5)

Una embarazada que presente síndrome mononucleósico, podría realizarse el diagnóstico de infección primaria, este síndrome se establece con:

- a) Se debe contar con una serología preconcepcional y evaluar la seroconversión de IgG específica en paciente previamente negativa, se debe utilizar la avididad de anticuerpos, ya que la seroconversión no es una técnica muy confiable
- b) Detección de IgG e IgM positiva con avididad baja.

La positividad de anticuerpos IgM en el embarazo sugiere la posibilidad de infección primaria, reactivación o infección; luego de la infección primaria los anticuerpos IgM demoran de siete a doce días en aparecer luego de la infección primaria, dos o tres semanas después alcanzan su valor máximo y disminuyen paulatinamente hasta ser indetectables. En el contexto de reacción cruzada con otros virus o enfermedades autoinmunes la IgM puede permanecer positiva hasta por seis a doce meses. (1)

La positividad de los anticuerpos IgG puede significar infección antigua, primoinfección, reactivación o reinfección. Estos anticuerpos pueden detectarse luego de tres semanas posteriores a la infección. A través del test de avididad se puede diferenciar una infección antigua; es decir mayor a tres meses cuando existe avididad mayor de 60%, o una infección reciente menor de tres meses con avididad mayor a 30%. La presencia de Inmunoglobulina G e Inmunoglobulina M positiva y un test de avididad alta debe hacernos sospechar de una infección materna no primaria. (3)

DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN FETAL

El inicio de la infección fetal se da posterior a la viremia materna, la infección de la placenta con posterior diseminación al feto a través de la vía hematogena. El virus que se encuentra en los leucocitos maternos puede atravesar la placenta y liberar el virus en la circulación fetal, sobre todo si esto se produce en el tercer trimestre. La placenta funciona como barrera, pero a la vez como medio de replicación viral. (1)

El transporte del virus a través de la placenta se facilita conforme a las semanas de gestación, ocurre entre un 36-66% dependiendo de la etapa del embarazo en que se adquiere. El compromiso fetal es mayor si la infección se adquiere en el primer trimestre con tasas de secuelas de hasta el 22% y pueden estar ausentes si ocurren en una tardía del embarazo. (1)

El standard de oro es la detección de virus en líquido amniótico por técnica de reacción de cadena de polimerasa. Se requiere cierto grado de madurez del sistema renal para que el virus sea excretado en la orina fetal, por lo que se debe realizar la

amniocentesis después de seis a ocho semanas del diagnóstico de la infección materna.

Dado que el mayor daño neurológico e hipoacusia neurosensorial se produce cuando la infección fetal se adquiere en el primer trimestre, se han hecho estudios para diagnosticar la infección de forma más temprana, esto se ha demostrado con el uso de biopsia de vellosidades coriales entre las 12-14 semanas de gestación. (1)

DETECCIÓN Y DIAGNÓSTICO NEONATAL

El principal desafío en el diagnóstico del CMV en la etapa perinatal es distinguir entre infecciones congénitas y posnatales.

Se debe realizar la prueba a cualquier recién nacido con signos o síntomas indicativos de infección intrauterina por CMV. Los recién nacidos infectados eliminan grandes cantidades de virus en la saliva y la orina; por lo tanto, ambas muestras son útiles para la identificación del CMVc en lactantes. Se han evaluado diversos métodos para su uso en el diagnóstico de la infección congénita por CMV basándose en muestras de saliva, orina y de sangre seca (DBS) obtenidas de recién nacidos.

(4)

La identificación del virus mediante cultivo de orina o saliva ha sido durante mucho tiempo el método estándar para diagnosticar la infección por CMVc. No obstante, esta técnica es costosa, requiere cultivos de tejidos, no se puede automatizar fácilmente y, por lo tanto, no se puede adaptar para el cribado neonatal a gran escala. Dado que la PCR muestra una alta sensibilidad tanto en muestras de saliva como de orina, a través de la reacción de cadena de polimerasa en tiempo real se realiza el diagnóstico postnatal de Citomegalovirus. Las ventajas adicionales de los ensayos de PCR son que se pueden automatizar, son de bajo costo, no se ven afectados por las condiciones de almacenamiento y transporte y no requieren mantenimiento de instalaciones de cultivo de tejidos.

Las muestras de saliva son buenas para la detección de CMVc; sin embargo, no se obtienen sistemáticamente de los recién nacidos; por lo tanto, es necesario un cambio en la infraestructura antes de que este método pueda utilizarse a gran escala. (4)

La otra muestra útil en el diagnóstico de infección congénita es la orina porque los recién nacidos infectados eliminan una gran cantidad de CMV en la orina, pero su recolección mediante bolsa puede complicarse por varios factores, como diuresis inadecuada, pérdida de muestras o contaminación. (4)

El diagnóstico puede establecerse a través del estudio anatomopatológico de la placenta; encontrándose como hallazgo necrosis vellositaria con cuerpos de inclusión de Citomegalovirus intranucleares, sin embargo, puede haber solo inflamación o dentro de la normalidad. (5)

El recién nacido con infección sintomática puede cursar con exantema, ictericia hepatoesplenomegalia, afectación del sistema nervioso central. Se pueden encontrar lesiones en toda la superficie corporal, caracterizado por pápulas purpúricas con lesiones de 2-10 mm (blueberry muffin baby). En el 50% de los niños con infección sintomática hay afectación del SNC y cursar con convulsiones, microcefalia, hipoacusia neurosensorial, hipotonía, coriorretinitis, letargia, alteración de las pruebas de imagen como es ventriculomegalia, alteraciones de la migración neuronal, vasculopatía de las arterias talamoestriadas o calcificaciones periventriculares. Hasta en un 4% de los bebés tienen riesgo de fallecer, causada principalmente por falla hepática, coagulación intravascular diseminada, trombocitopenia intensa. (5)

Cuando existe el diagnóstico de infección congénita por Citomegalovirus debe hacerse evaluación neurológica completa, hemograma, bioquímica, ecografía cerebral, fondo de ojo, potenciales evocados auditivos y visuales. (5)

La resonancia magnética cerebral tiene más sensibilidad que la ecografía para diagnosticar lesiones de la sustancia blanca y displasia corticales. Si la infección ocurre al inicio del embarazo las malformaciones cerebrales son más graves; las alteraciones que se pueden encontrar en la resonancia magnética son calcificaciones intracraneales, ventriculomegalia, lesiones quísticas de la sustancia blanca, trastornos de migración neuronal e intensidad anormal. Si la infección ocurre en las primeras 23 semanas es frecuente encontrar polimicrogiria, lisencefalia, displasias corticales (5)

En los niños que presentan síntomas al nacimiento, las secuelas pueden presentarse hasta en un 40-58%. La sordera neurosensorial es la principal secuela, y puede ser progresiva en un 30-80%. (5)

También se pueden presentar secuelas como parálisis cerebral, paresia, hipotonía, epilepsia, retraso en el lenguaje y aprendizaje. Los niños que tienen afectación del SNC tienen riesgo más elevado del retraso psicomotor especialmente aquellos con clínica neurológica en el periodo neonatal, microcefalia y alteraciones de la neuroimagen, se considera esta última la mejor herramienta predictiva, sobre todo si es detectada en el primer mes de vida. No obstante, la hipoacusia neurosensorial ocurre con la misma frecuencia en niños sintomáticos con o sin afectación del sistema nervioso central y está y está especialmente ligado a la presencia de ptequias, hepatitis y retraso del crecimiento intrauterino al nacimiento. Una replicación viral activa en el oído interno se asocia a hipoacusia progresiva. (5)

DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES

La sospecha de infección fetal puede surgir al detectarse alteraciones imagenológicas. Sin embargo, esto significa un diagnóstico más severo, tardío y con secuelas más frecuentes. (3)

El diagnóstico por ultrasonido tiene una sensibilidad de alrededor de 80-85% pero si se aumenta con resonancia magnética aumenta hasta 95%. Posterior a las 12 semanas después de la infección materna se suelen ver las alteraciones imagenológicas. (3)

Tabla 2. Alteraciones fetales que produce la infección congénita por CMV en los distintos órganos

Craneanas	No craneanas	Placenta y Líquido Amniótico
Mega cisterna magna	Esplenomegalia	Placentomegalia
Agnesia del cuerpo calloso	Hepatomegalia	Calcificaciones placentarias
Ventriculomegalia	Hidropericardio	Oligohidramnios
Cambios periventriculares	Hidrotórax	Polihidramnios
Adhesiones intraventriculares	Ascitis	
Calcificaciones cerebrales	Hidropesía fetal	
Quistes germinolíticos	Intestino ecogénico	
Quistes periventriculares	Restricción de crecimiento	
Quistes subependimarios	Calcificaciones hepáticas	
Trastornos corticales		

Diogo 2020¹⁹, ISUGOG 2020²⁰.

Tabla 2. Tomado de, Aguilera, de la Fuente, Congenital cytomegalovirus infection. New challenges for clinical practice [Rev Med Clin. Condes - 2023; 34(1) 75-83]



Figura 2. Alteraciones fetales al ultrasonido prenatal en feto con infección por CMV. Tomado de, Aguilera, de la Fuente, Congenital cytomegalovirus infection. New challenges for clinical practice [REV. MED. CLIN. CONDES - 2023; 34(1) 75-83] quitar el titulo de arriba

TRATAMIENTO:

Los avances en la terapia antiviral neonatal para la infección por CMVc han sido significativos en los últimos años. La indicación del tratamiento siempre está relacionada con la enfermedad sintomática. Debido a la toxicidad de los medicamentos antivirales, su uso en recién nacidos con infección congénita debe

equilibrar los riesgos y beneficios. Cuando se encuentran síntomas como pérdida auditiva neurosensorial, índice anormal de líquido cefalorraquídeo, coriorretinitis, microcefalia en estos casos se indica el uso Ganciclovir. El tratamiento con medicamentos antivirales no se recomienda de forma rutinaria para recién nacidos con la enfermedad levemente sintomática al nacer, para recién nacidos menores de 32 semanas de edad de gestación o para infantes de más de 30 días debido a que no hay evidencia suficiente de los estudios. (4)

En casos refractarios o de resistencia a Ganciclovir se reserva el uso de foscarnet. EL objetivo de la terapia farmacológica, es la negativización de Citomegalovirus en orina y la supresión de la carga viral plasmática. En pacientes con trastornos de la absorción intestinal o donde no hay tolerancia de la vía oral y casos graves está indicado el uso de Ganciclovir endovenoso. Al mejorar condiciones clínicas del paciente se puede cambiar a valganciclovir oral ya que el tratamiento endovenoso por más de seis semanas con Ganciclovir aumenta el riesgo de toxicidad. (6)

Dentro de los efectos adversos del tratamiento antiviral se encuentran: -
Neutropenia: se resuelve con la suspensión del tratamiento de 1-7 días, raramente es grave .Se debe evaluar el valor absoluto de neutrófilos, si es menor de 500/mm³ se debe evaluar en 24 horas , Si el valor de neutrófilos absoluto persiste <500/mm³ dos días consecutivos se debe suspender el tratamiento y buscar si existen otras causas de neutropenia como infecciones virales u otros tratamientos. Se debe realizar un control 2-3 veces por semana y cuando la cifra de neutrófilos sea >1000/mm³ se debe reiniciar a la misma dosis.

-Trombocitopenia: se debe descartar si está causada por la propia infección o si se trata de toxicidad farmacológica.

- Hepatotoxicidad: Si se tiene valor de AST mayor a 250 IU/L , el tratamiento deber ser suspendido.

- Nefrotoxicidad: la dosis debe ajustarse según la tasa de filtración glomerular. (6)

PREVENCIÓN:

La presencia de anticuerpos neutralizantes disminuirá el paso de Citomegalovirus por la placenta, debido a la avidéz de los anticuerpos de la Inmunoglobulina G , y el efecto inmunomodulador frente a la inflamación placentaria.

Directrices Futuras:

Actualmente están en desarrollo varias vacunas candidatas contra CMV. La población ideal serían niños pequeños que llevarían inmunidad hasta la edad adulta, similar a la vacuna del sarampión, la parotiditis y la rubéola, los investigadores se están centrando primero sobre las mujeres en edad fértil. La vacuna en esta población puede servir para

reducir la infección horizontal a la madre y, por lo tanto, reducir la infección vertical, transmisión al feto.

Las vacunas subunitarias contra el CMV tienen centrado en las 3 regiones distintas de la partícula del virus CMV: la cápside, la capa de tegumento y la envoltura. El cápside icosaédrica consta de 162 subunidades del capsómero que encierran el genoma viral. En el virus maduro, la cápside está rodeada por el tegumento, una capa que contiene una fosfoproteína 65Kd, su principal objetivo de células T conocido como pp65. Finalmente, rodeando el tegumento esta la bicapa lipídica externa que contiene virus codificado glicoproteínas. Ver figura 3.

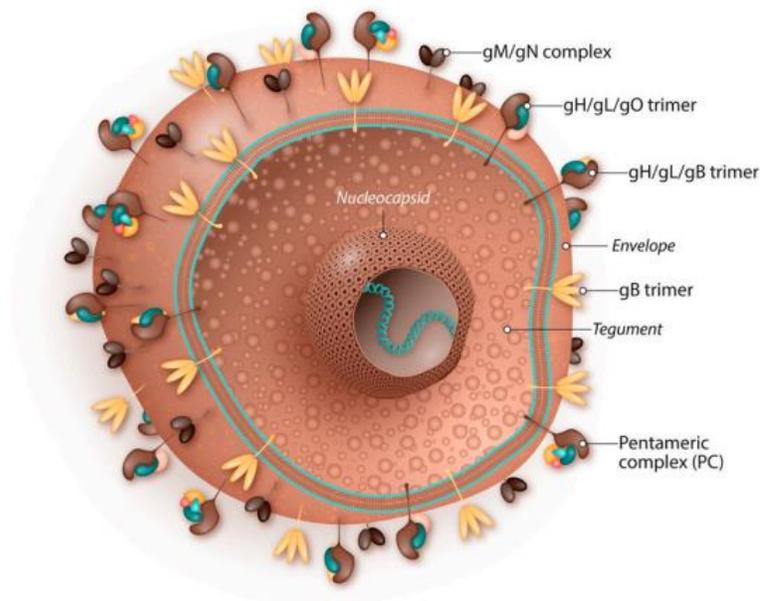


FIGURE 3

CMV virion demonstrating key envelope and glycoprotein complexes important in protective immunity that stand as potential subunit vaccine candidates. Viral envelope, tegument, and nucleocapsid are as indicated. Glycoprotein complexes are labeled; see Table 1 for additional details. gB, glycoprotein B; gH, glycoprotein H; gL, glycoprotein L; gM, glycoprotein M, gN, glycoprotein N; gO, glycoprotein O.

Figura 3. Tomado de Pesch MH, Schleiss MR. Emerging Concepts in Congenital Cytomegalovirus Pediatrics. 2022;150(2):e2021055896

-Planteamiento del problema

La prevalencia de Citomegalovirus varía según la región y el nivel socioeconómico, siendo en general 0.2% e inclusive hasta 60% en algunas partes del mundo y constituye la causa más frecuente de infección congénita.

Gran porcentaje de los niños no son diagnosticados tempranamente, ya que, hasta el 90% son asintomáticos al nacer. Hasta en el 20% de los niños infectados pueden desarrollarse complicaciones como pérdida auditiva neurosensorial, discapacidad intelectual, parálisis cerebral, trastornos convulsivos y retrasos en el aprendizaje, por lo que es fundamental un diagnóstico oportuno de dicha patología.

La identificación del virus mediante cultivo de orina o saliva ha sido durante mucho tiempo el método estándar para diagnosticar la infección por CMV. No obstante, esta técnica es costosa, requiere cultivos de tejidos, no se puede automatizar fácilmente y, por lo tanto, no se puede adaptar para el tamiz neonatal a gran escala.

El uso de sangre seca absorbida en papel filtro se ha considerado una muestra interesante y práctica para la detección de la infección congénita de CMV, está demostrado que la extracción de ADN de CMV de papel filtro y la amplificación sucesiva con PCR en tiempo real (RT-PCR) permite el diagnóstico de infección por CMV, encontrando una sensibilidad de hasta el 100%, lo que sugiere que podría representar una alternativa útil y con menor costo.

Por lo anterior planteado el presente estudio prevé conocer la prevalencia de Citomegalovirus mediante sangre seca absorbida en neonatos en un hospital de tercer nivel.

-Pregunta de investigación

¿Cuál es la prevalencia de infección activa por Citomegalovirus en recién nacidos mediante sangre seca absorbida en papel filtro, en un hospital de tercer nivel?

-Justificación

En relación a la prevalencia de Citomegalovirus en México se han hecho muy pocos estudios, la presente tesis permitió conocer cuál fue la prevalencia de Citomegalovirus en recién nacidos en esta población estudiada de un hospital de tercer nivel

Dado que hasta el 90% de los recién nacidos son asintomáticos la gran mayoría no son diagnosticados tempranamente, y hasta el 20% de los niños infectados pueden desarrollarse complicaciones como pérdida auditiva neurosensorial, discapacidad intelectual, parálisis cerebral, trastornos convulsivos y retrasos en el aprendizaje.

El método que se usó en esta investigación fue sangre seca absorbida en papel filtro el cual permite el diagnóstico de infección por CMV, encontrando una sensibilidad de hasta el 100%, lo que sugiere que podría representar una alternativa útil y con menor costo.

Por lo cual el presente trabajo podría servir de base para realizarse en otras unidades hospitalarias y ayudar a la implementación de protocolos estandarizados donde se incluya este método como cribado neonatal.

-Hipótesis

La prevalencia de Citomegalovirus en recién nacidos no identificada en un hospital de tercer nivel oscilará entre 0.5-3%.

-OBJETIVOS

GENERAL:

Describir la prevalencia de Citomegalovirus diagnosticado mediante sangre absorbida en neonatos en un hospital de tercer nivel.

ESPECIFICOS:

- Conocer las características demográficas en madres y recién nacidos diagnosticados con CMV mediante sangre seca absorbida en papel filtro.
- Detallar las complicaciones maternas encontradas en las madres de los recién nacidos con CMV.
- Describir los síntomas clínicos sugestivos de CMV encontrados en los recién nacidos.

-MÉTODOS

Estudio de cohorte retrospectiva, descriptivo, observacional, transversal. Periodo de estudio: del 01 de enero 2017 al 31 de diciembre 2018.

PROCEDIMIENTOS:

En pacientes hospitalizados del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, se realizó previo a consentimiento informado la recolección de muestras de sangre seca absorbida en papel filtro que se tomaron previamente con el objetivo de realizar tamiz metabólico. Se realizó un cuestionario de recolección de datos con toma de información procedente de expediente clínico, resultados de laboratorio y diagnóstico de imagen, se integró a una base de datos. La recolección de muestras se efectuó en el Instituto Nacional de Perinatología y el procesamiento de las muestras se realizó en el laboratorio de investigación de Virología del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Se solicitó a INPer una serie de variables de cada paciente de las muestras enviadas, la cual se transcribió a Excel para el análisis de los mismos al contar con reporte de PCR realizado en el laboratorio de virología de este instituto.

Metodología para el diagnóstico de CMV

Las muestras de sangre absorbida en papel filtro fueron obtenidas del banco de tarjetas de tamiz neonatal del Instituto Nacional de Perinatología, se utilizó un *sacabocado* para obtener un semicírculo de 0.5 cm los cuales bajo condiciones de esterilidad se colocaron en tubos eppendorf de 1.5 ml. Posteriormente se adicionaron 300 microlitros de proteinasa K y 200 microlitros de amortiguador de lisis, se incubó durante toda la noche a 56° a 100 revoluciones por minuto. Posteriormente a cada tubo se adicionaron 500 microlitros de fenol cloroformo 24:24 se agitó y se centrifugó a 13,000 revoluciones por cinco minutos y se recuperó la fase acuosa y se adicionaron 500 microlitros de cloroformo alcohol-isoamilico 24:1 se agitó y se centrifugó a 13,000 revoluciones por cinco minutos, nuevamente se recuperó la fase acuosa y DNA se sedimentó con 1ml de etanol absoluto, se dejó reposar toda la noche a -20°C y posteriormente se sedimentó a 13,000 revoluciones por media hora, el etanol se eliminó y el botón de DNA se secó en un sistema de secado a vacío. El DNA se hidrató con 50 microlitros de agua inyectable.

REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA

La reacción se realizó con los primer A, B, C y D que detectan el cuarto exón de la proteína inmediata temprana de Citomegalovirus en un sistema de PCR anidado. El producto de amplificación obtenido correspondió a un fragmento de 146 pares de base el cual se comparó contra un control positivo obtenido mediante cultivo de la cepa AD169 de cmv cultivada en fibroblastos de prepucio humano.

-Plan de análisis estadístico

Se obtuvieron medidas de tendencia central para las variables cuantitativas; media, mediana, máximos y mínimos. Mientras que para las cualitativas se consideró el número de casos obtenidos en la población.

Población:

Recién nacidos a quien se les tomó una muestra de sangre (cuatro círculos, con una gota de sangre en cada uno) del talón en los primeros 2 a 5 días después del nacimiento para realizar tamiz metabólico egresados del Instituto Nacional de Perinatología en el periodo 01 de enero al 31 de diciembre del 2018. Se usaron para esta investigación los círculos que contenían una gota de sangre no utilizados en el estudio de tamiz metabólico realizado en INPer.

Variables:

VARIABLES CONCEPTUALES Y OPERACIONALES EMPLEADAS EN EL ESTUDIO DE PREVALENCIA DE CITOMEGALOVIRUS EN SANGRE SECA ABSORBIDA EN PAPEL FILTRO			
VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR
Edad materna	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha actual.	Menor de 20 años 20 años – 35 años Mayor de 35 años	Edad materna establecida en el expediente clínico
Escolaridad	Nivel académico máximo obtenido.	Primaria Secundaria Preparatoria Universitaria	Escolaridad descrita en el expediente clínico.
Toxicomanías	Estado de intoxicación periódica o crónica por consumo repetido de una droga que trae consigo deseo invencible o necesidad imperiosa de seguir utilizando la sustancia y de obtenerla por cualquier medio.	Si No Tipo: Alcohol Marihuana Cocaína Otros	Toxicomanía descrita en el expediente clínico.
Complicaciones del Embarazo o Infecciones maternas	Problemas de salud que ocurren durante la gestación y afectan a la madre o el bebé.	Diabetes Gestacional Síndrome Hipertensivo Gestacional Placenta Previa DPPNI ITS	Patología materna descrita en el expediente clínico.

Recién nacido prematuro	Recién nacido menor a 37 semanas de gestación	Prematuros (SEG) Extremos (<28) Muy prematuros (28-31), Moderados (32-33) Tardíos (34-36)	Edad de gestación establecida al nacimiento en el expediente clínico
RECIÉN NACIDO TERMINO	Recién nacido >37 SDG	>37 SDG <42 SDG	Edad de gestación establecida al nacimiento en el expediente clínico.
SEXO RECIEN NACIDO	Características biológicas y fisiológicas que definen al hombre y a la mujer	Masculino Femenino Indeterminado	Sexo indicado en la hoja de atención del recién nacido en el expediente clínico.
PERIMETRO CEFALICO DEL RECIEN NACIDO	Medida del contorno craneal del recién nacido.	Normal Disminuido Aumentado	Perímetro cefálico descrito en el expediente clínico.
PESO DEL RECIEN NACIDO	Cantidad de masa que tiene el cuerpo de un individuo antes de nacer.	> 2500g 2500 -1500g 1500-1000g < 1000g	Descrito en el expediente clínico
APGAR	Se refiere al, Aspecto, Pulso, Irritabilidad, Actividad Respiración que presenta el RN en los primeros 5 min de vida.	>8 Adecuado <7 Riesgo de disfunción neurológica <5 Alto riesgo de disfunción neurológica y mortalidad	APGAR descrito en el expediente clínico.
Síntomas sugestivos de CMV.	Datos clínicos que están relacionados con la presencia de CMV.	Microcefalia Ictericia Hepatomegalia Lesiones purpúricas Trombocitopenia Alteración en ultrasonido transfontanelar Alteración en fondo de ojo	Alteraciones clínicas descritas en el expediente médico.

		Alteración en tamiz auditivo RCIU Oligohidramnios	
Problemas respiratorios del recién nacido	Dificultad para presentar una adecuada mecánica de la ventilación que desencadena dificultad respiratoria.	SDR (Síndrome Dificultad Respiratoria) SAP (Síndrome de adaptación pulmonar) TTRN (Taquipnea transitoria del recién nacido)	Descrito en el expediente clínico.

RESULTADOS

Se realizó prueba de PCR para CMV en sangre seca absorbida en papel filtro en un total de 600 recién nacidos de alto riesgo en el INPer, de estos 16/600 resultaron positivos. (Grafico1). Representando una prevalencia del 2.6%.

En relación a las características demográficas de la población estudiada, la mayoría de las madres, se encontraba en el grupo etario de 20-35 años 6 (40%) seguido de < 20 años 5 (33.3%) y un 4 (26.6%) > 35 años.

En relación a la escolaridad el mayor porcentaje cursó la secundaria con un 7 (46.6%), seguido de preparatoria con 6 (40%), por último, primaria 1 (6.6%) y licenciatura 1(6.6%). (Tabla1)

En el 4 (26.6%) se encontró que tenían algún tipo de toxicomanía y ninguna en el 11(73.4%). Las patologías del embarazo que se encontraron fueron: Hipertensión gestacional 3(20%), placenta previa 3(20%), y diabetes gestacional 1 (6.6%). Ver Tabla 1 Solo se observó infección de transmisión sexual en el 2(12.5%) de las madres, siendo estas positivas para virus de inmunodeficiencia humana. Ver Tabla 3

Las características de los recién nacidos que se encontraron positivos fueron femeninas 8 (50%), masculino 8 (50%). Con nacimiento de un gemelar. 11(68.7%) fue <37 SEG y 5 (31.3%) con 37-41. El APGAR a los 5', fue; >8 en 15 (93.7%), <7 en 1(6.3%). Ver Tabla 2

En relación a los síntomas sugestivos de CMV encontrados en los recién nacidos positivos fue de; 6 (40%) Ictericia, calcificaciones placentarias en 3 (20 %), Retraso del crecimiento intrauterino en el 2 (13.3%), Petequias en el 1(6.6%), oligohidramnios en 2 (12.5%). Ver Tabla 4

No se encontró alteración del perímetro cefálico en ninguno de los recién nacidos. (Tabla 5)

Por peso nacer en 7 (43.75%) fue >2500 g, el 7(43.75%) 2500-1500g y en 2(12.5%) fue < 1000 g. Ver Tabla 6. Los problemas respiratorios que se presentaron en los recién nacidos en; 4(25%) Síndrome Dificultad Respiratoria, en 1(6.25%) Síndrome de adaptación pulmonar y en 1(6.25%) se presentó Taquipnea transitoria del recién nacido.

Discusión

En el presente estudio se evaluaron un total de 600 muestras de sangre seca absorbida en papel filtro de recién nacidos de alto riesgo del INPer, se realizó PCR para Citomegalovirus y se encontró una prevalencia de 2.6% a diferencia de lo reportado por el Grupo de estudio de la infección congénita por Citomegalovirus realizado por Baquero – Artigao de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica donde encontraron que Citomegalovirus es la infección congénita más frecuente en los países de altos ingresos y aparece en un 0,6% y 0.3% de los recién nacidos en Europa. No obstante, en una Revista Chilena de Ginecología plantean que varía en función de la condición cultural y de la madre, con valores del 0,2% al 2% a lo largo del mundo. En los estudios realizados en los países en vías de desarrollo existe gran heterogeneidad los valores varían en Colombia con 8.4% y en Panamá 0.6%. Vial et al y Luchsinger en las décadas de 1980-1990 en Chile reportaron tasa de infección congénita por Citomegalovirus entre 1.7-1.8%.

En España se han realizado dos estudios desde el 2009 para conocer la prevalencia de infección congénita de Citomegalovirus, estos estudios incluyeron únicamente neonatos con factores de riesgo. En el primero se realizó cribado sistemático en orina 200 recién nacidos prematuros y se reportó una tasa de infección congénita del 1%. Un segundo estudio evaluó los hijos de madre con infección por VIH encontrando una frecuencia de infección congénita de 4.6%.

En relación al uso de papel filtro como método diagnóstico, K Shahar et al., (2022) realizaron un estudio en Israel cuyo objetivo fue evaluar las características clínicas de los niños diagnosticados retrospectivamente con CMVc mediante la prueba de sangre absorbida en papel con reacción en cadena de la polimerasa (PCR) DBS, para valorar si un diagnóstico temprano se podría haber logrado. Fue un estudio retrospectivo de recopilación de datos que incluyó a todos los bebés seguidos en una clínica especializada en CMVc diagnosticados entre 2014 y 2019 mediante la prueba DBS PCR. Durante el período de estudio, 436 niños nacieron con CMVc y 19 (4,4%) fueron diagnosticados con CMVc mediante la prueba DBS PCR, 9/19 fueron diagnosticados antes de 3 meses de edad; 3 de ellos fueron diagnosticados después del período neonatal, aunque al nacer se presentaron hallazgos significativos sugestivos de CMVc. 10/19 fueron diagnosticados entre 3 y 36 meses de edad; 6 de estos 10 exhibieron hallazgos sugestivos de CMVc al nacer. En total, 8 de 19 niños sufrieron secuelas a largo plazo, incluidas pérdida auditiva severa o retraso profundo en el desarrollo.

Por otro lado, Dollard et al., (2021) En un estudio realizado en la Universidad de Minnesota (UMN), evaluó la sensibilidad de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en sangre seca en papel filtro en recién nacidos. Se analizaron gotas de sangre seca para detectar ADN de CMV mediante PCR tanto en UMN y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de EE. UU. Los resultados de las gotas de sangre seca de UMN

tuvieron una sensibilidad del 73,2% (IC del 95%,60,4%-83,0%), especificidad del 100,0% (100,0%-100,0%), VPP del 100,0% (IC del 95%,91,4%-100,0%) y VPN del 99,9% (IC del 95%, 99,8%-99,9%). La sangre seca resulta de Los CDC tuvieron una sensibilidad del 76,8% (IC del 95%, 64,2%-85,9%), especificidad del 100,0% (IC del 95%,100,0%-100,0%), VPP del 97,7% (IC del 95%, 88,2%-99,6%) y VPN del 99,9% (IC del 95%,99,8%-99,9%). Este estudio demostró una sensibilidad analítica relativamente alta, para sangre seca en papel filtro y debe permanecer bajo investigación como una opción potencial de bajo costo y alto rendimiento para CMV.

La edad promedio de las madres en este estudio fue de 20-35 años con un 6 (40%) similar a lo encontrado en un estudio realizado Lilleri et al., (2022) En Italia, cuyo objetivo fue investigar la tasa, el resultado y los factores de riesgo de la infección por CMVc en recién nacidos de mujeres con diagnóstico de Citomegalovirus y la posible necesidad y eficacia de las recomendaciones de higiene en esta población, encontrando la edad media de las madres transmisoras fue de 33 años (RIC: 30-38 años). Dentro de las patologías del embarazo se encontró Hipertensión Gestacional 3 (20%), Diabetes gestacional 1(6.6%), placenta previa 3 (20%), encontraron que la presencia de afecciones médicas concomitantes fue más frecuente en las madres transmisoras que en las no transmisoras (OR: 3,9; IC del 95 %: 1,5-10,1; P = 0,003). Entre las patologías concomitantes específicas observadas, la diabetes (OR:4,1; IC del 95 %: 1,9-14,5) y la disfunción tiroidea (OR: 2,9; IC del 95 %: 0,9-8,8) se asociaron más comúnmente con el CMVc.

En nuestro estudio se encontraron a 2 (12.5%) madres positivas para virus de inmunodeficiencia humana, la Sociedad española de Infectología pediátrica y el grupo de estudio de la infección congénita por Citomegalovirus consideran se debe estudiar Citomegalovirus en los hijos de madre con virus de inmunodeficiencia humana, debido a la reactivación de Citomegalovirus en la madre hay una alta prevalencia. Es recomendado también realizar el cribado en recién nacidos prematuros o de bajo peso.

De las características encontradas en los recién nacidos de este estudio se encontró que el 11 (68.7%) fue < 37 SG, con peso 1500-2500 g, distribución de sexo de 50% para ambos sexos, difiere de lo encontrado por Rodríguez, 2010, realizó un estudio con el Objetivo de determinar la prevalencia de la infección congénita por hCMV en San Luis Potosí y los factores demográficos que se asociaron a la presencia de la infección utilizando una técnica de diagnóstico molecular, donde encontró el 96.5% de RN de término, con peso promedio 3161g y la distribución por sexo fue similar.

En relación a los síntomas sugestivos de CMV se encontró Ictericia 6 (40%) , calcificaciones placentarias 3 (20%) , RCIU Restricción de crecimiento intrauterino 2 (13.3%) , Oligohidramnios 2 (12.5%), Petequias 1 (6.6%) , en un estudio realizado K Shahar et al.,(2022) Israel cuyo objetivo fue evaluar las características clínicas de los niños diagnosticados retrospectivamente con CMVc mediante la prueba de sangre absorbida en papel con reacción en cadena de la polimerasa (PCR) DBS, encontraron síntomas sugestivos como pequeño para edad gestacional, microcefalia, trombocitopenia.

En nuestro estudio se encontró oligohidramnios en el 12.5%, semejante a lo encontrado por Baquero-Artigao 2009 describen que la infección sintomática puede cursar con ictericia, exantema petequial, hepatoesplenomegalia, y afectación del sistema nervioso central, en nuestro estudio tuvimos ictericia en un 40%, petequias 6.6%.

Conclusión

En nuestra población, la prevalencia de Citomegalovirus diagnosticado mediante PCR en sangre seca absorbida en papel filtro en recién nacidos de alto riesgo del Instituto Nacional de Perinatología fue de 2.6%.

En relación a las características demográficas en madres la mayoría se encontró entre los 20-35 años, de escolaridad secundaria, los recién nacidos, el mayor porcentaje fue pretérmino < 37 SG, con peso promedio 1500-2500 g.

Dentro de los síntomas clínicos sugestivos se encontró RCIU (Retraso de crecimiento intrauterino), Ictericia, Petequias, calcificaciones placentarias, oligohidramnios.

Se considera que se debe continuar la investigación acerca del CMVc ya que es de vital importancia para conocer con mayor exactitud la prevalencia de esta patología en estudios de investigación multicéntricos para mejorar la comprensión de esta patología, así como la identificación de biomarcadores de la gravedad de esta enfermedad y desarrollar intervenciones oportunas, con el objetivo de disminuir las complicaciones que trae consigo el CMV de tal forma que resulta prioritario para poder realizar una detección, tratamiento y prevención oportuna a través de creación de programas de detección.

Los estudios deberán incluir medidas de costes sanitarios directos, sino también costos indirectos, como el cuidador (es) primario (os), carga y calidad de vida. Una mejor comprensión del impacto social de CMVc es importante para la población mexicana para reducir pérdida de embarazos, muerte infantil y discapacidad de este común todavía virus a menudo inaparente.

RECURSOS HUMANOS, ÉTICOS, FÍSICOS, Y FINANCIEROS:

CONSIDERACIONES ÉTICAS:

Este estudio se realizó de acuerdo a los lineamientos internacionales de los postulados de Helsinki que incluyen investigación en seres humanos, las consideraciones éticas se basarán en lo dispuesto en el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud y el Código Penal (Título V., artículo 100, fracciones I, II, III y IV) que menciona que la investigación en seres humanos deberá adaptarse a los principios científicos y éticos que justifiquen la investigación, podrá efectuarse sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro medio idóneo, podrá efectuarse sólo cuando exista una razonable seguridad de que no se expone a riesgos ni daños innecesarios al sujeto en experimentación y deberá contar con el consentimiento por escrito del sujeto en quien se realizará la investigación, o de su representante legal, una vez enterado de los objetivos del estudio y de las posibles consecuencias positivas o negativas para su salud (H. Congreso de la Unión 84d). Las consideraciones éticas del estudio en torno al Reglamento de la Ley General de Salud se encontrarán basadas por lo dispuesto en el Título Segundo del Capítulo I, artículo 13, del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, en donde se establece que toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar (H. Congreso de la Unión 1984b). De acuerdo con lo establecido en el artículo 17 del Título Segundo del Capítulo I, el estudio se considera como una investigación con riesgo mínimo en donde se incluyen aquellos estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios (H. Congreso de la Unión 1984a).

RECURSOS HUMANOS:

Médico Dra. Dina Villanueva García (Neonatóloga) , Doctor José Arellano Galindo Departamento de Virología, Residente de la especialidad de Neonatología Dra. Tamara Alejandra Valdivia González

RECURSOS FÍSICOS:

Expedientes clínicos, hojas, plumas, computadora, USB, software para recolección de datos, Word, Excel, Calculadora.

Cronograma de actividades

ACTIVIDAD	2023-2024			
	MARZO- MAYO	ABRIL- AGOSTO	SEPTIEMBRE- FEBRERO	MARZO- JUNIO
SELECCIÓN DEL TEMA	✓			
DELIMITACIÓN DEL TEMA	✓	✓		
SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFIA	✓	✓	✓	
REVISIÓN DE BIBLIOGRAFIA	✓	✓	✓	
REVISIÓN DE EXPEDIENTES	✓	✓	✓	✓
REALIZACIÓN DE PROTOCOLO	✓		✓	✓
AUTORIZACIÓN DE PROTOCOLO			✓	✓
RECOLECCIÓN DE DATOS			✓	✓
ANALISIS DE RESULTADOS			✓	✓

Referencias bibliográficas

1. Aguilera, de la Fuente, Congenital cytomegalovirus infection. New challenges for clinical practice [REV. MED. CLIN. CONDES - 2023; 34(1) 75-83]
2. Arellano et al, Detection and gB genotyping of CMV in Mexican preterm infants in the context of maternal seropositivity J Infect Dev Ctries 2014; 8(6):758-767.
3. Plosa J, Esbenshade C, Fuller P, Weitkamp H (2012) Cytomegalovirus infection. *Pediatr Rev* 33: 156-163.
4. Rovit et al., Impact of congenital cytomegalovirus infection on transcriptomes from archived dried blood spots in relation to long-term clinical outcome PLOS ONE <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200652> July 19, 2018.
5. Chiopris et al., Congenital Cytomegalovirus Infection: Update on Diagnosis and Treatment, *Microorganisms* 2020, 8, 1516; doi:10.3390/microorganisms8101516
6. Baquero-Artigao y Grupo de estudio de la infección congénita por Citomegalovirus de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica, Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Materno-Infantil La Paz, Madrid, España ,2009
7. INFECCIÓN CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona
Mayo 2022
8. Recomendaciones para el diagnóstico y el manejo de la infección por citomegalovirus en la mujer embarazada y el recién nacido *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2021;86(6)
9. Pesch MH, Schleiss MR. Emerging Concepts in Congenital Cytomegalovirus Pediatrics. 2022;150(2):e2021055896
10. Alwan et al Genotyping of Cytomegalovirus from Symptomatic Infected Neonates in Iraq *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 100(4), 2019, pp. 957–963
11. Collados y Casado Infección congénita por citomegalovirus: la gran desconocida © 2011 Elsevier España, S.L. y SEMERGEN. doi:10.1016/j.semerg.2011.08.005
12. Lee et al Prevalence of cytomegalovirus DNAemia and genotypic distribution among childbearing mothers and neonates in Taiwan *Elsevier International Journal of Infectious Diseases* 91 (2020) 240–245

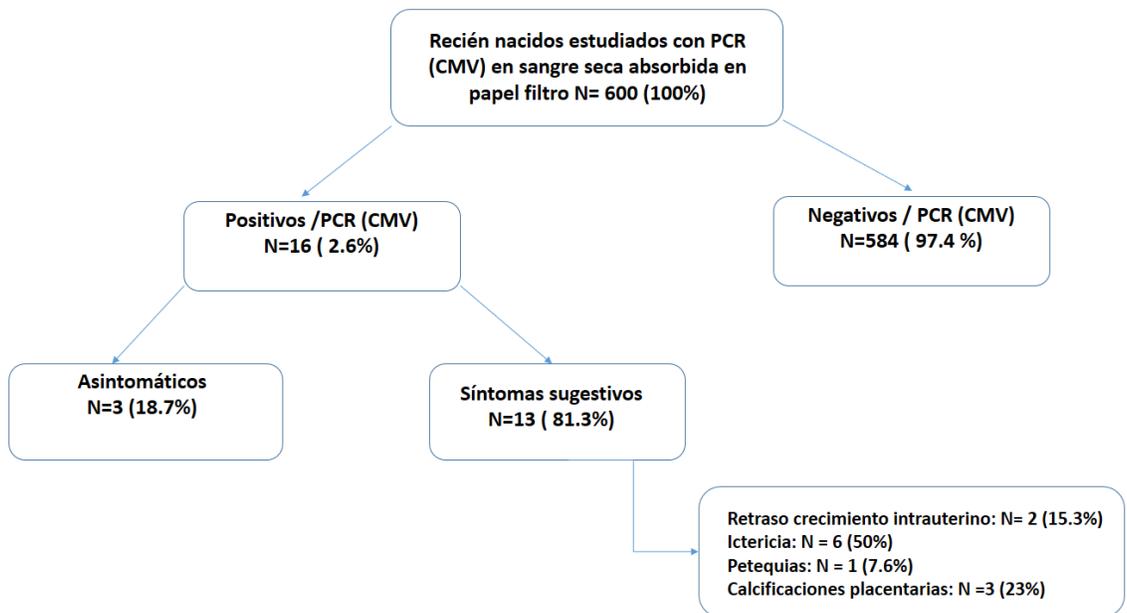
13. Liao et al Factors associated with congenital cytomegalovirus infection detected by dried blood spot testing in children with hearing loss *El sevier International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 165 (2023) 111446
14. Lilleri et al Prevalence, Outcome, and Prevention of Congenital Cytomegalovirus Infection in Neonates Born to Women With Preconception Immunity (CHILd Study) The Author(s) 2022. Published by Oxford University Press on behalf of Infectious Diseases Society of America
15. Peinador, Y. Grupo de Patología Infecciosa AEPap. Aproximación diagnóstica a la infección por citomegalovirus. Abril 2022. Disponible <https://aepap.org/grupos/grupo-de-patologia-infecciosa/contenido/documentos-del-gp>
16. Marsico and David W. Kimberlin, Congenital Cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment Marsico and Kimberlin *Italian Journal of Pediatrics* (2017) 43:38 DOI 10.1186/s13052-017-0358-8
17. D Rawlinson et al Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy *Lancet Infect Dis* 2017; 17: e177–88 Published Online March 10, 2017 [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30143-3v](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30143-3v)
18. Espinosa Sotero, Infección congénita por Citomegalovirus, tesis para obtener el diploma de subespecialidad en: Infectología pediátrica instituto nacional de pediatría febrero 2013
19. Guía de Práctica clínica, Prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección por citomegalovirus en la edad pediátrica, IMSS.
20. Romero et al Infección congénita por Citomegalovirus *Repertorio de Medicina y Cirugía*. Vol 22 N° 4 • 2013 *Pediatra Hospital de San José*. Instructor Asociado, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia.
21. Nath y Valero Epidemiología y diagnóstico de infección congénita por citomegalovirus *Pol. Con.* (Edición núm. 81) Vol. 8, No 4 Abril 2023, pp. 92-116 ISSN: 2550 - 682X DOI: 10.23857/pc.v8i4
22. Rodríguez Vidal Determinación de la prevalencia y factores de riesgo asociados a la infección congénita por Citomegalovirus en San Luis Potosí tesis para obtener el grado de Maestro en Salud Pública
23. Sapuan et al A systematic review and meta-analysis of the prevalence of human cytomegalovirus shedding in seropositive pregnant women *Rev Med Virol.* 2022;32:e2399.
24. Smets and Leenheer Congenital Cytomegalovirus infection in Flanders: demography, management and outcome PhD thesis presented on 16/2/2022 at Ghent University, Ghent, Belgium.
25. Shahar-Nissan et al Retrospective identification of congenital cytomegalovirus infection using dried blood samples - missed opportunities and lessons *Journal of Clinical Virology* 152 (2022) 105186

26. McMichael et al Comparison of DNA Extraction Methods from Small Samples of Newborn Screening Cards Suitable for Retrospective Perinatal Viral Research JOURNAL OF BIOMOLECULAR TECHNIQUES, VOLUME 22, , ISSUE 1, APRIL 2011
27. Pellegrinelli et al Diagnosing congenital Cytomegalovirus infection: don't get rid of dried blood spots BMC Infectious Diseases (2020) 20:217
28. Pellegrinelli et al Diagnosis of congenital CMV infection via DBS samples testing and neonatal hearing screening: an observational study in Italy, Pellegrinelli et al. BMC Infectious Diseases (2019) 19:652
29. Scanga et al Diagnosis of Human Congenital Cytomegalovirus Infection by Amplification of Viral DNA from Dried Blood Spots on Perinatal Cards journal of Molecular Diagnostics, Vol. 8, No. 2, May 2006
30. Vercauteren et al Prospective multicenter comparison of urine culture with PCR on dried blood spots using 2 different extraction and PCR methods in neonates suspected for congenital cytomegalovirus infection Diagnostic Microbiology

Limitación del estudio

Dado que son muestras proporcionadas por otra institución, se tuvo limitación en cuanto al acceso de mayor información del binomio madre-hijo

ANEXOS



Algoritmo de la población estudiada

Tabla 1. Características demográficas de madres en el estudio de prevalencia de Citomegalovirus en sangre seca absorbida en papel filtro N:15

Variables	N=%
Edad en años	
< 20	5 (33.3)
20-35	6 (40)
> 35	4 (26.6)
Escolaridad	
Primaria	1 (6.6)
Secundaria	7 (46.6)
Preparatoria	6 (40)
Licenciatura	1 (6.6)
Toxicomanías	
Si	4 (26.6)
No	11 (73.4)
Patologías del embarazo	
Hipertensión gestacional	3 (20)
Diabetes gestacional	1 (6.6)
Placenta previa	3 (20)

Tabla2. Características de los recién nacido en el estudio de prevalencia de Citomegalovirus en sangre seca absorbida en papel filtro N=16

Sexo	
Femenino	8 (50)
Masculino	8 (50)
Semanas de gestación	
< 37	11 (68.7)
37-41	5 (31.3)
> 41	0
APGAR- 5'	
> 8	15 (93.7)
< 7	1 (6.3)
< 5	0

Tabla 3. Infección de transmisión sexual materna

Variable	N=(%)
VIH Virus de Inmunodeficiencia humana	2 (12.5%)
otros	0

Tabla 4. Síntomas clínicos sugestivos de Citomegalovirus

Variable	N=%
RCIU	2 (13.3)
Ictericia	6 (40)
Petequias	1 (6.6)
Calcificaciones placentarias	3 (20)
Oligohidramnios	2 (12.5)

Tabla 5. Perímetro cefálico N=16

Variable	N=%
Normal	16 (100)
Aumentado	0
Disminuido	0

Tabla 6. Peso al nacimiento N=16

Variable	N=%
Peso en gramos	
> 2500	7 (43.75)
2500 -1500	7 (43.75)
1500-1000	0
< 1000	2 (12.5)

Tabla 7. Problemas respiratorios en los recién nacidos con Citomegalovirus

Variable	N= %
SDR (Síndrome Dificultad Respiratoria)	4 (25)
SAP (Síndrome de adaptación Pulmonar)	1 (6.25)
TTRN (Taquipnea transitoria del recién nacido)	1 (6.25)