



PEDIATRIA

**CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE
NOVIEMBRE"**

Curso de Especialidad en PEDIATRIA

Incidencia por enfermedad de citomegalovirus en la
población pediátrica de un hospital de tercer nivel.

**TESIS DE ESPECIALIDAD
PARA OBTENER EL GRADO DE:**

ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MÉDICA

PRESENTA

DR. DAVID GONZALEZ FLORES

ASESOR: Dr. Eduardo Augusto Ordóñez Gutiérrez

México, D.F.

Septiembre de 2002



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.

CENTRO MEDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”

Dr. Mauricio Di Silvio López
Subdirector de Enseñanza e Investigación

Dr. Miguel Ángel Pezzotti Rentería
Profesor titular de Pediatría

Dr. Eduardo Augusto Ordóñez Gutiérrez
Asesor de Tesis

Dr. David González Flores
Residente de Pediatría

INDICE

I. RESUMEN

II. INTRODUCCION

III. MATERIAL Y METODOS

IV. RESULTADOS

V. DISCUSION

VI. CONCLUSIONES

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

IX. CUADROS

I. RESUMEN

El citomegalovirus es el agente causal más frecuente de infección de las que constituyen el llamado "complejo TORCH". Es un virus de distribución mundial, cuya enfermedad se manifiesta principalmente en pacientes inmunocomprometidos, y puede ser transmitido congénitamente ocasionando graves secuelas.

OBJETIVO: Conocer la incidencia de la enfermedad en pacientes captados por el servicio de infectología pediátrica en el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre". Así mismo, conocer cuales fueron los hallazgos clínicos que motivaron la sospecha enfermedad por CMVH, estudios paraclínicos que apoyaron el diagnóstico y el tratamiento establecido.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio observacional y retrospectivo basado en la revisión de expedientes clínicos, de pacientes con diagnóstico de enfermedad por CMVH, captados por el departamento de infectología pediátrica durante el periodo comprendido entre 1° de enero de 1995 al 31 de diciembre de 2001.

RESULTADOS: De un total de 15 expedientes clínicos, solo 9 reunieron los criterios de inclusión. Se encontró que el 1% del total de ingresos al servicio de la infectopediatría corresponde a pacientes con enfermedad por CMVH. El hallazgo clínico que predominó fue la hepatomegalia en 4 pacientes, en 2 de los casos se pudo conjuntar el síndrome mononucleósido, y su hallazgo se implicó en el rechazo crónico de trasplante renal en 2 pacientes. Solo en 4 de los pacientes se proporcionó tratamiento antiviral y no se documentó la justificación del inicio del tratamiento en la mitad de estos casos. El diagnóstico se basó en la serología positiva para IgM, y en todos los casos se solicitaron estudios complementarios para determinar la replicación de la carga viral, sin embargo los expedientes carecían de los resultados.

CONCLUSIONES: El CMVH es un agente causante de infección muy importante, pero la enfermedad constituye un evento excepcional, cuyo diagnóstico implica inicialmente la identificación de hallazgos clínicos que orienten hacia la sospecha de esta enfermedad, y por otra parte, requiere de la confirmación apoyada de la realización de estudios de laboratorio, que en un primer paso identifiquen la presencia del virus y posteriormente se determinará la actividad replicativa que este tiene, con la finalidad de determinar la necesidad de instituir el tratamiento antiviral adecuado, sin exponer a los pacientes innecesariamente a los efectos secundarios de estos fármacos y formación de resistencias.

PALABRA CLAVE: Citomegalovirus, hallazgos clínicos, hallazgos de laboratorio, tratamiento.

ABSTRACT

Cytomegalovirus is the more frequent causal agent of infection of which they constitute call "complex TORCH". It is a virus of world-wide distribution, whose disease is pronounced mainly in immunocompromised patients, and can congenitally be transmitted causing serious sequels.

OBJECTIVE: To know the incidence the disease in patients caught by the service of pediatric infectology National Doctor "20 of November". Thus same, to know as they were the clinical findings that motivated the suspicion disease by CMVH, paraclinic studies that supported I diagnose and the established treatment.

MATERIAL AND METHODS: An observational and retrospective study was made based on the revision of clinical files, of patients with I diagnose of disease by CMVH, caught by the pediatric department of infectology during the period between 1° of January from 1995 to the 31 of December of 2001.

RESULTS: Of a total of 15 clinical files, single 9 they reunited the inclusion criteria. One was that 1% of the totals of income to the service of pediatric infectology correspond to patients with disease by CMVH. The clinical finding that I predominate was hepatomegaly in 4 patients, in 2 of the cases the mononucleic syndrome could be combined, and its finding I imply myself in the chronic rejection of renal transplant in 2 patients. Single in 4 of the patients antiviral and not treatment was provided document the justification of the beginning of the treatment in half of these cases. I diagnose I am based on serology positive for IgM, and in all the cases complementary studies were asked for to determine the replication of the viral load, nevertheless the files lacked the results.

CONCLUSIONS: The CMVH is an agent cause of very important infection, but the disease constitutes an exceptional event, whose I diagnose implies initially the identification of clinical findings that orient towards the suspicion of this disease, and on the other hand, it requires of the supported confirmation of the accomplishment of laboratory studies, that in a first step identified the presence of the virus and later the replicativa activity that this it has, with the purpose will be determined of determining the necessity to institute the suitable antiviral treatment, without unnecessarily exposing to the patients to the indirect effect of these drugs and formation of resistance.

KEY WORD: Clinical Citomegalovirus, findings, findings of laboratory, treatment.

II. INTRODUCCION

Dentro de las infecciones que constituyen el llamado complejo TORCII, la más frecuente es la ocasionada por el citomegalovirus humano (CMV). Este virus inicialmente fue aislado de las glándulas salivales y riñones de dos niños con cuerpos de inclusión citomegalicas y reportados en 1956, por lo que inicialmente fue llamado "virus de las glándulas salivales" o "virus de la enfermedad de inclusiones de la glándula salival". Hasta 1950 se habían registrado pocos casos en la bibliografía, ya que el diagnóstico se encontraba a cargo de patólogos y generalmente se hacía a partir de material de autopsias. Sin embargo, a partir del desarrollo de la citología exfoliativa, en 1952 Fetterman demostró la presencia de células gigantes con inclusiones intranucleares en el sedimento urinario de pacientes con esta enfermedad. Más tarde, Smith y Rowe obtuvieron el virus en cultivos de tejidos, y actualmente, con procedimientos serológicos cada vez más sensibles, ha sido posible abrir el camino para múltiples estudios prospectivos. En 1960, Weller et al propuso el uso del término citomegalovirus. La impresión que actualmente se tiene al respecto es que este virus quizá sea la causa más común de infección fetal, responsable de marcadas repercusiones en el desarrollo psicomotor de la población infantil en todo el mundo. (1,2)

CMVH es un miembro del género Herpesvirus y pertenece a la familia Herpesviridae. La infección por este virus produce citomegalia de las células infectadas y cuerpos de inclusión intranucleares y citoplasmáticos característicos. El hombre es el único reservorio y la infección está ampliamente diseminada por lo que gran parte de la población es serológicamente positiva. En el individuo inmunocompetente, la infección por CMVH raramente es sintomática y, cuando lo es, suele manifestarse bajo la forma de un síndrome mononucleósido autolimitado, clínicamente indistinguible del que produce el virus de Epstein-Barr. Sin embargo, en los pacientes comprometidos inmunológicamente (transplantados, pacientes con SIDA) y en los neonatos la enfermedad puede ser grave con compromiso vital diverso: ocular, auditivo, pulmonar, hepático y sistema nervioso central, entre otros. Como el resto del herpesvirus el CMVH genera infecciones latentes o persistentes que el sistema inmunitario no puede erradicar y que ocasionalmente se reactivan, sobretodo en el huésped inmunodeprimido. Además, el individuo infectado por una cepa determinada no es inmune a la infección por otra cepa heterotípica (reinfección). Por tanto, puede producir enfermedad después del primer contacto (primoinfección), como consecuencia de la activación del virus latente o por reinfección, (3,4, 5,6, 7, 8,9, 10, 14, 18, 19, 20, 21)

En la década de los noventa, las técnicas disponibles para su diagnóstico estaban limitadas a identificación de cuerpos de inclusión citomegalica, cultivo viril y serología. Estas técnicas no son sensitivas y el tiempo para la detección del citomegalovirus es prolongado, condicionando retraso en el tratamiento. Las nuevas técnicas empleadas en la actualidad (como son PCR, pruebas de hibridación y captura de RNA-DNA, de antigenemia pp65 de expansión de DNA y de amplificación de secuencia de ácidos nucleicos, entre otros) permiten una más rápida detección. La cuantificación del citomegalovirus en sangre, plasma y otros fluidos, puede auxiliarnos en: 1 la identificación de pacientes con alto

riesgo de desarrollar enfermedad, 2. determinar cuando proporcionar terapia, 3. la evaluación de nuevas terapéuticas, y 4. el pronto reconocimiento de resistencia a drogas (1, 5, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 21, 22, 23). Ganciclovir, cidofovir y foscarnet son las drogas antivirales más frecuentemente utilizados para la enfermedad por CMVH, pero su uso tiene varias limitaciones, entre las que destaca el hecho de que las dosis tóxicas se aproximan a las dosis terapéuticas y el desarrollo de resistencia viral. Entre los principales efectos adversos de éstas drogas la mielosupresión es el principal que limita su administración, mas sin embargo también puede presentar efectos adversos en piel (exantema, alopecia), órganos en los sentidos (trastornos de la visión, ceguera. retinitis), trastornos metabólicos (hiperglucemia, hipopotasemia), sistema hepatobiliar (hepatitis), sistema vascular (tromboflebitis, hipertensión), entre otros. Por otra parte, la resistencia del CMVH se ha relacionado con mutaciones en el gen de polimerasa de DNA (UL54) que disminuye la susceptibilidad a los agentes antivirales, con fallo el clínico subsecuente. (24. 25)

III. MATERIAL Y METODOS

Se realizo un estudio observacional y retrospectivo basado en la revisión de expedientes clínicos del servicios de infectología de 15 pacientes diagnosticados con enfermedad por citomegalovirus, captados durante el periodo comprendido entre el 1° de enero de 1995 al 31 de diciembre de 2001. La edad comprendida es entre 15 días y 14 años de edad; de los cuales 10 son del sexo femenino y 5 del masculino.

Los criterios para el estudio se recolectaron en un formato que incluyo: diagnostico clínico de la enfermedad por citomegalovirus corroborado por serologia, PCR, cuerpos de inclusión citomegalica en orina, cultivos, pruebas de hibridación y captura de DNA, u otros; edad en el momento del diagnostico, sexo hallazgos clínicos que orientaron a la sospecha, tratamiento antiviral (si lo recibió) y la justificación para el emplearlo,

Los expedientes excluidos fueron aquellos que carecían de información completa para concluir la enfermedad por citomegalovirus, así como la evidencia de infección debida a otro agente complejo TORCH.

IV. RESULTADOS

El total de ingresos al servicio de infectología durante el periodo que comprendió el estudio fue de 1043 pacientes, con lo que los pacientes con enfermedad por citomegalovirus representaron el 1.05 por cada 100 ingresos.

De los 15 expedientes revisados se encontró que 2, con diagnóstico de síndrome mononucleósido, el agente causal fue el virus de Epstein-Barr en otros 2 el diagnóstico correspondió a toxoplasmosis. 1 uno con el diagnóstico de síndrome relacionado a SIDA y enfermedad por citomegalovirus no se encontró en los reportes de laboratorio que avalaran los diagnósticos comentados. No se localizó un expediente.

En total 9 expedientes fueron analizados, encontrando lo siguiente; 7 pacientes del sexo femenino (77.7%) y 2 del sexo masculino (22.3%) con edades que oscilan entre los 15 días y 14 años de edad, con una edad media de 8 años, 3 pacientes con insuficiencia renal crónica, de los cuales 2 eran pacientes postrasplantados de riñón, de donador vivo relacionado, y cursaban con rechazo crónico al trasplante, y uno en protocolo de trasplante. Una paciente postrasplantada, presentó crisis convulsivas y agitación psicomotriz, y se adjudicó a infección del sistema nervioso central por CMVH. En el caso de las pacientes postrasplantadas la serología se solicitó como parte del protocolo del paciente con rechazo a trasplante de órgano, y en el caso del paciente no trasplantado la serología formaba parte del protocolo del paciente candidato a recibir trasplante.

Además en la paciente con afectación del sistema nervioso central se le realizó la serología del líquido cefalorraquídeo, con resultado negativo. Los 3 se encontraron con diagnóstico de infección por CMVH.

Otros 4 pacientes presentaron crecimiento hepático y esplenomegalia, 2 de ellos asociados a la presencia de fiebre de curso prolongado y 2 asociados a crecimientos ganglionares, por lo que a estos últimos se dio el diagnóstico de síndrome mononucleósido por CMVH y los otros 2 restantes el de infección por CMVH.

Una de estas pacientes presentaba ictericia secundaria a través de vías biliares.

A otro paciente le fue solicitada serología como parte del estudio del paciente con fiebre de curso prolongado.

A este paciente se le realizó biopsia esofágica, ya que cursaba con disfagia y estenosis, encontrando la presencia de células citomegálicas. En el expediente se encontró el diagnóstico de infección por citomegalovirus.

Por último, le fue solicitada la serología a un paciente, con espasmos infantiles, cardiopatía congénita y malformaciones en cara, quedando con diagnóstico de infección por CMVH.

Todos los pacientes contaban con serología positiva tanto como para IgG e IgM; y en todos los expedientes se consigno la solicitud de antígenos tempranos y PCR. Solo uno de ellos presentaba un resultado de carga viral y en los restantes no se encontraron resultados en el expediente.

Solo 4 pacientes (44.4%) recibieron tratamiento con ganciclovir. En 2 de ellos no se documento la justificación para su empleo. En uno se justifico por el incremento importante en el titulo de IgG; y en el último se justifico por encontrarse en protocolo de trasplante de renal.

V. DISCUSION

La infección por citomegalovirus se presenta prácticamente en todo el mundo. En Estados Unidos de Norteamérica la incidencia de infección primaria en mujeres embarazadas se estima entre el 1 al 3%; y se detecta en el 1% de todos los recién nacidos vivos. (6, 20) En nuestro país, existen reportes que demuestran seroconversión hasta en el 90% de niños menores de un año de edad (18, 19).

En nuestro hospital origina más del 1% de los ingresos al servicio de infectología pediátrica. Siendo más frecuentemente afectados aquellos pacientes con alteraciones en el sistema inmune, secundarios a trasplante renal; atribuyéndosele como causante de rechazo de riñón transplantado. En literatura internacional, se reporta una incidencia el 20-60% de dicha asociación. (6, 21)

En la población en general, la infección por citomegalovirus en individuos inmunocompetentes el curso clínico suele ser inaparente. Cuando dicha infección cursa con sintomatología se cataloga como mononucleosis infecciosa y es, desde el punto de vista clínico, indistinguible a la condicionada por Virus de Epstein-Barr. Cuando la infección genera enfermedad puede asociarse a una gran variedad de complicaciones que incluyen: neuropatía periférica, hepatitis, anemia hemolítica, trombocitopenia, neumonía, retinitis, ulceración gastrointestinal y encefalitis (14). En nuestro estudio, la hepatomegalia ocupó el primer lugar entre las manifestaciones clínicas presentadas (44.4%), en la mitad de los casos se asocio con esplenomegalia. En el 50% de los casos se integró el diagnóstico de síndrome mononucleosico.

Es importante destacar el hecho de que en los expedientes se le asignó el término infección, en 4, cuando en realidad, por los datos encontrados, debieron haber sido diagnosticados como enfermedad. Ya que sólo uno de ellos presentaba seroconversión para IgG e IgM, que esta en relación con la presencia infecciosa primaria, y no de enfermedad. (14)

En la década de los noventa las técnicas disponibles para el diagnostico estaban limitadas a identificación de cuerpos de inclusión citomegáica, cultivo viral y serología. Las técnicas empleadas en la actualidad permiten una rápida detección (1, 5, 14, 15, 16, 21, 22). Las pruebas de laboratorio utilizadas para poder establecer una terapéutica adecuada son la realización de replica y carga viral, y solo en uno de nuestros pacientes se obtuvo este resultado. En la actualidad existen muchas técnicas para realizar esta detección, pero se considera la reacción en cadena de polimerasa el método más adecuado. Aun cuando quedó consignado en los expedientes la solicitud de estos estudios, en 8 no se contó con los resultados. Esto es importante, ya que el mecanismo de acción de las drogas antivirales solo le permite actuar durante la etapa de replicación, y con su determinación evitaríamos el riesgo de exponer a los pacientes, innecesariamente a los efectos secundarios de estos fármacos y formación de resistencias. Es por ello que en los últimos años se ha postulado como posibilidad el establecer terapia antiviral combinada para disminuir la incidencia de resistencia viral. (1)

VI. CONCLUSION

El CMVH es el agente causal más frecuente de infección de las que constituyen el "complejo TORCH". Sin embargo, la enfermedad constituye un evento excepcional en pacientes inmunocompetentes; siendo causa principal de enfermedad congénita y en pacientes con inmunocompromiso. Para su diagnóstico es necesario primero tener la sospecha clínica y, posteriormente, se puede utilizar una gran variedad de estudios de laboratorio para la conformación diagnóstica. En nuestro centro hospitalario contamos con serología para la determinación de anticuerpos de la clase IgG e IgM, que por sí sola únicamente es útil para demostrar la presencia del virus. En la actualidad se cuenta con tecnologías de laboratorio para la realización de réplica y carga viral, necesarias para determinar el inicio del tratamiento. Este hecho es importante ya que por el mecanismo de acción de los fármacos antivirales, que actúan durante la etapa de replicación del virus, podremos establecer la indicación precisa para su uso, sin someter a los pacientes al riesgo de presentar los efectos secundarios de éstos y evitar la formación de resistencias.

VIII. CUADROS

Cuadro 1. Hallazgos clínicos en 9 pacientes con sospecha de infección por citomegalovirus.

Caso	Edad	Sexo	Hallazgos que motivaron sospecha de infección por CMVH
1	11 anos	F	Rechazo de transplante renal.
2	8 anos	M	Asintomático (protocolo de transplante)
3	8 anos	F	Rechazo de transplante renal Crisis convulsivas
4	2 meses	F	Hepatoesplenomegalia Fiebre de curso prolongado Diarrea crónica
5	15 días	M	Hepatoesplenomegalia Adenomegalias cervicales
6	14 anos	F	Fiebre de curso prolongado Pérdida de peso Disfagia (estenosis esofágica)
7	1 ano	F	Fiebre de curso prolongado Adenomegalias cervicales y submaxilares Hepatomegalia
8	2 anos	F	Espasmos infantiles Cardiopatía congénita (Tetralogía de Fallot) Malformaciones en cara Braquicefalia
9	2 meses	F	Ictericia (atresia de vías biliares) Hepatoesplenomegalia

CMVH: Citomegalovirus humano, F: Femenino, M: Masculino

Cuadro 2. Determinación de anticuerpos contra citomegalovirus y estudios complementarios.

Caso	IgG*	Suero	IgM	Otros estudios complementarios
1	134		+	
2	480		+	
3	12,720		+	
4	1,050		+	
5	25,592		+	
6	6,740		+	Biopsia de esófago
7	18,721		+	
8	970		+	Carga viral: 4004.8 copias
9	1,287		+	

* IgG: Las determinaciones se expresan en UI/mL, y se consideran positivos títulos mayores de 6 UI/mL

Cuadro 3. Diagnostico de tratamiento antiviral y justificación de tratamiento.

Caso	Diagnostico	Tratamiento antiviral	Justificación de tratamiento
1	Infección por CMVH	Ganciclovir	Elevación de IgG (586 veces) a la 3er. Semana de la primer titilación.
2	Infección por CMVH	Ganciclovir	Paciente en Protocolo de transplante renal.
3	Neuroinfección por CMVH		
4	Infección por CMVH		
5	Síndrome mononucleósido por CMVH		
6	Infección por CMVH	Ganciclovir	No se especifica
7	Síndrome monucleósido por CMVH		
8	Infección por CMVH		
9	Infección por CMVH	Ganciclovir	No se especifica

CMVH: Citomegalovirus humano

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Daniel C. Brennan. Cytomegalovirus in renal transplantation. *Journal of the American Nephrology*. April 2001, vol. 12, Number 4
2. Napoleón González Saldaña. *Infectología Clínica Pediátrica*. Editorial Trillas, sexta edición; Pág. 577- 587.
3. Christopher T. Nelson, Allison S. Islas, M. Keith Wilkerson. PCR detection of cytomegalovirus DNA in serum as a diagnostic test for congenital cytomegalovirus infection. *Journal of Clinical Microbiology*. December 1995, p. 3317-3318.
4. José L. Pérez, Maria de Oña, Jordi Niubo. Comparison of several fixation methods for cytomegalovirus antigenemia assay. *Journal of Critical Microbiology*. June 1995, p. 1646-1649.
5. Rachel N. Jones, M. Lynne Neale, Brian Beattie. DT and application of PCR-based method including an internal control for diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *Journal of Critical Microbiology*. January 2000, p. 1-6.
6. Maria Garzia Revello, Maurizio Zavattoni, Milena Furione. Quantification of human cytomegalovirus DNA in amniotic Fluid of mothers of congenital cytomegalovirus infection. *Journal of Critical Microbiology*. October 1999, p.3350-3352.
7. T. Lazzarotto, B. Guerra, P. Spezzacatena. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *Journal of Critical Microbiology*. December 1998, p. 3540-3544.
8. Brunella Guerra MD, Tiziana Lazzaroto, Simona Quarta. Prenatal diagnosis of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *General Obstetrics and Gynecology*. February 2000.
9. Yhu-Chering Huang MD, Tzou-Yien Lin MD. Ilea Perforation caused by congenital of perinatal cytomegalovirus infection. *Journal of Pediatrics*. December 1996, vol. 129, 6:931-933.
10. Suresh B. Bopanna MD, Karen B. Fowler, Yoginder Vaid MD. Neuroradiographic findings in the newborn period and long-term outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics*. March, 1997, vol. 99 3:409-413.
11. Suresh B. Bopanna MD, Karen B. Fowler, William J. Britt. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants born to mothers with preexisting immunity to cytomegalovirus. *Pediatrics*. July 1999, vol. 104, 1:55-59.
12. T. Lazzarotto, Stefania Varani MD, Brunella Guerra MD. Prenatal indicators of congenital cytomegalovirus infection. *Journal of Pediatrics*. July 2000, vol. 1. 137, Number 1.
13. Sandra L. Fowler MD. A light in the darkness: Predicting outcomes for congenital cytomegalovirus infections. *Journal of Pediatrics*. July 2000, vol 1. 137, Number 1.
14. Robert F. Pass MD. Cytomegalovirus infection. *Pediatrics in Review*. May 2002, vol. 23, Number 5.
15. Preiser, Wolfgang. Quantitative molecular virology in patient management. *Journal of Clinical Pathology*. January 2000, vol. 53, 1: 76-83.
16. Irene G. Sia, Robin Patel. New strategies for prevention and therapy of cytomegalovirus infection and disease in solid-organ transplant recipients. *Clinical Microbiology Reviews*. January 2000, p. 83-121.
17. Michael Boeckh, Guy Boivin. Quantization of cytomegalovirus: Methodological aspects and clinical applications. *Clinical Microbiology Reviews*. July 1998. p. 533-554.

18. Gaytant, Michael A. MD. Congenital cytomegalovirus infection: Review of epidemiology and outcome. *Obstetrical and Gynecology survey*. April 2002, vol. 57, 2: 245-256.
19. Soledad Solís Bermúdez, Manuel Ogando Suárez. Vasculitis cutánea asociada a infección aguda por citomegalovirus en un lactante clínicamente incompetente. *Medica Sur*. Abril-Junio 2000, vol. 7. num. 2, p. 73-75.
20. Baptista-González HA, Korchenko-Rabb H. Estudio de infecciones virales en el lactante menor transfundido en la etapa neonatal. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*. 1998, vol. 55, 7:386-392.
21. Juvenal Gutiérrez Moctezuma, Minerva J. Albores Aranda, Elsa Solórzano Gómez. Infección congénita por citomegalovirus: Pautas para su diagnóstico. *Revista Mexicana de Pediatría*. Septiembre-Octubre 1999, vol. 66, 5: 203-208.
22. Daniel C. Brennan. Cytomegalovirus in renal transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology*. April 2001, vol. 12, number 4.
23. Raúl Caltenco-Serrano, José Luís Sánchez-Huerta. Cytomegalovirus infection in patients with solid-organ transplant. Recently reviewed immunologic response and pathogenicity mechanisms. *Revista Latino Americana de Microbiología*. Octubre-Diciembre 2001, vol. 43, número 4.
24. Paula M. Krosky, mark R. Underwood. Resistance of Human Cytomegalovirus to Benzimidazole Ribonucleosides Maps to two reading frames: UL56, *Journal of Virology*. June 1998, vol. 72, number 6, p. 4721-4728.
25. Tomas Cilhar, Michael D Fuller. Characterization of drug resistance-associated mutations in the Human Cytomegalovirus DNA polymerase gene by using recombinant mutant viruses generated from overlapping DNA fragments. July 1998, vol. 72, number 7, p. 5927-5936.