

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
SERVICIO DE PEDIATRIA  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.

**FRECUENCIA DE INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS EN EL  
SERVICIO DE PEDIATRIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.  
UNIDAD DE HOSPITALIZACION**

**OCTUBRE DE 2006 A OCTUBRE DE 2007**

TESIS DE POSGRADO  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
**MEDICO PEDIATRA**  
PRESENTA:  
**DRA.CAROLINA QUINTANA GUTIÉRREZ**

ASESOR DE TESIS: DRA NANCY EDITH JUSTINIANI CEDEÑO

MEXICO ,DF 27 octubre 2007



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.

Titulo: *"FRECUENCIA DE INFECCION POR CITOMEGALOVIRUS EN EL SERVICIO DE PEDIATRIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, O.D. UNIDAD DE HOSPITALIZACION. OCT 2006 A OCT 2007."*

Dr Lino Eduardo Cardiel Marmolejo.

Jefe del Servicio de Pediatría del Hospital General de México:

Dr Luis Paulino Islas Domínguez.

Coordinador de Enseñanza del Servicio de Pediatría . Hospital General de México:

Dr. Francisco Mejía Covarrubias

Titular del curso de Pediatría del Hospital General de México

Dra Nancy Edith Justiniani Cedeño.

Pediatra Infectóloga . Servicio de Pediatría .Hospital General de México. Tutor de tesis.

“El contenido y la presentación de esta tesis es responsabilidad exclusiva del autor y el tutor de la misma , por lo que su reproducción parcial o total requiere de la autorización de ambos por escrito .”

## **AGRADECIMIENTOS.**

*A mi madre; por su inagotable fuente de energía y consuelo ante mis más grandes derrotas, las cuales ayudó a convertir en las más grandes victorias; y sencillamente por ser mi mejor amiga.*

*A mi padre; por siempre brindarme lo necesario, y mucho más, para llegar a ser la persona que soy hoy; y por su ejemplo continuo de vida.*

*A mi hermano Gustavo por su apoyo incondicional, y sus miles de horas de desvelo y cansancio ante las exigencias de mi carrera.*

*A mi familia de la frontera, por que a miles de kilómetros he sentido su apoyo y buenos deseos enviados a pesar de no compartir tantos momentos debido a la falta de sueño y el exceso de guardias.*

*A mis primeros pacientes extrahospitalarios (Ana Paola, Valentina, Luis Juventino y Nahun tercero) por ser los valientes e involuntarios objetos de experimentación, y a sus padres que lo permitieron.*

*A la familia Quintana Miranda (doña Carmen, Claudia, Nahun y Lenin) por su apoyo incondicional.*

*A mis amigos Carmen, Oscar y Fernando por los miles de momentos compartidos, y de los cuales llevare siempre un momento, una risa, una frase o una anécdota para compartir aún cuando nuestras decisiones futuras desvíen nuestros caminos y nos lleven a lugares lejanos.*

*A Javier, Rosana, Mayra, Karol, Denny, y Miriam por ser parte de la mejor época de mi vida hasta ahora, por las noches compartidas y por ser los mejores compañeros.*

*A todos mis compañeros residentes en estos 3 años por ayudar a mi formación académica, por la confianza entregada, por el hombro en el cual apoyarse, por los pases de visita inolvidables a las 3 a.m., y simple y sencillamente por haber estado ahí. (Oswaldo, Neyhl, Noé, Frank, Lupita, Gisela, Esbeydi, Jesús, Viridiana, Karla, Adriana).*

*A mis maestros todos por su altruista y perseverante lucha por compartir sus conocimientos.*

*Pero principalmente a todos aquellos niños y niñas que me han permitido formar parte de sus vidas, y de quienes he aprendido más que de mil libros. A todos aquellos pacientes que tal vez jamás me recuerden, pero que en mi han dejado una imborrable huella, desde una amable sonrisa, un ejemplo de espíritu inagotable de amor y de alegría e incansable de juego, hasta una valiosa lección de vida.*

**GRACIAS.**

## INDICE.

Subtitulo.	Página.
I. AGRADECIMIENTOS	2
II. INTRODUCCION	4
III. MARCO TEORICO	6
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	46
V. JUSTIFICACION	47
VI. OBJETIVOS	48
VII. MATERIAL Y METODOS	50
VIII. RESULTADOS	52
IX. GRAFICAS Y CUADROS	56
X. DISCUSION	65
XI. CONCLUSIONES	68
XII. GLOSARIO DE TERMINOS	69
XIII. ANEXOS	75
XIV. BIBLIOGRAFIA	79

## INTRODUCCION

La infección humana por citomegalovirus (CMV) ha ganado gran importancia en la medicina moderna. Un gran número de enfermedades son producidas por el CMV, en dependencia del estado inmunológico del individuo.

Este virus produce infecciones latentes con recurrencias periódicas que en pacientes inmunodeprimidos pueden adquirir un carácter aún más grave, como ocurre en el SIDA

. El CMV forma parte del complejo TORCH, apelativo que reúne a varias entidades (*Toxoplasma gondii*, Otras como infección de vías urinarias, Rubéola, Citomegalovirus, y *Herpes virus*) con muchos puntos de contacto entre ellos, actualmente se han agregado nuevos agentes a esta asociación formando el complejo SLAVE ( *Sífilis*, *Septicemia Streptococcus agalactiae* , *Lysteria monocytogenes*, *Adenovirus* y *SIDA*, *Varicela* y *Epstein-Barr*) éstos pueden provocar infección en el feto durante en el embarazo con los daños consecuentes. (5)

La infección en las mujeres embarazadas por este agente condiciona el nacimiento de niños enfermos graves que en muchos casos mueren en edades tempranas o nacen muertos, recién nacidos infectados congénitamente que aparentemente son niños sanos, pero que al paso del tiempo, durante su desarrollo, sufren retrasos y trastornos graves que le impiden ser un adulto normal, tanto en su aspecto físico como intelectual. También se han reportado casos de nacimiento de niños sanos que no se les manifiesta la enfermedad y sin embargo pueden ser transmisores de la infección. (2)

En nuestro país se realizan ingentes esfuerzos por disminuir o erradicar las causas de la mortalidad infantil, por lo que resulta importante considerar la aplicación de medios diagnósticos que permitan detectar en estadios tempranos, en la madre o su descendencia, la presencia o no de este virus, para así evitar las terribles complicaciones asociadas.

El CMV infecta a las personas en todas las edades, estados socioeconómicos y culturales en el mundo. Por ser un virus oportunista, representa un riesgo para ciertos grupos de pacientes como aquellos en situaciones de inmunosupresión congénita o adquirida; en recién nacidos produce un síndrome congénito que en ocasiones puede ser fatal o dejar graves secuelas en el neurodesarrollo a largo plazo, de ahí la importancia que el personal de salud conozca todos los aspectos epidemiológicos, clínicos y de diagnóstico relacionados con esta infección congénita y así se garantice una atención adecuada.

El citomegalovirus (CMV) es el agente etiológico más común asociado a infección perinatal. La incidencia de esta afección neonatal es más elevada en países con nivel socioeconómico bajo. La seroprevalencia del CMV en las embarazadas y la incidencia de la infección congénita son desconocidas, son también escasos los informes al respecto publicados en Latinoamérica.(3)

Otro de los mecanismos de transmisión conocido es el de transmisión sexual o sanguíneo, el cual en el ámbito pediátrico es difícil de comprobar y más complicado de tratar ya que requiere de mayor apoyo interdisciplinario.

Aunado a los factores mencionados debemos recordar lo difícil del diagnóstico preciso de esta entidad ya que cuenta con múltiples diagnósticos diferenciales, el camino para el diagnóstico final se realiza por exclusión ya que la sintomatología no es patognomónica de la enfermedad y los métodos diagnósticos no se encuentran al alcance de toda la población y su costo llega a ser elevado para algunos pacientes.

Debido a esta situación debemos conocer con exactitud la frecuencia de presentación de esta infección en la edad pediátrica para así poder determinar su mecanismo de transmisión, y de este modo prevenir las secuelas así como establecer un tratamiento oportuno ante el diagnóstico de la infección.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

Ya que la infección por Citomegalovirus es una de las principales causas de infección en la población pediátrica del Hospital General de México es necesario dar a conocer la frecuencia de presentación en todos los grupos de edad y sexo; con el fin de dar a conocer las secuelas , impacto , medidas de prevención y tratamientos disponibles para mejorar la atención, el diagnóstico y tratamiento oportuno de este severo problema de salud pública.

El hecho de conocer con exactitud los casos tratados ya sea ambulatoriamente o intrahospitalariamente nos dará la pauta para mejorar los métodos de diagnóstico con los que se cuenta en esta unidad hospitalaria para agilizar el diagnóstico y de esta manera iniciar tratamiento oportuno para prevenir de esta manera las secuelas que conllevan un gran impacto social y económico en el paciente y su entorno familiar y social.

Así mismo conoceremos los de los signos y síntomas mas frecuentemente encontrados en estos pacientes para agilizar el reconocimiento de esta enfermedad y su diagnóstico precoz.

Al conocer todos estos datos podremos realizar el diagnóstico precoz (incluso perinatal) para limitar el daño por las secuelas implicadas y de esta forma mejorar el pronóstico de quienes padecen esta infección con un diagnóstico y tratamiento oportunos.

De igual forma reconoceremos cual es el método diagnóstico mas eficaz para un diagnóstico precoz de esta infección.

## MARCO TEORICO.

### ANTECEDENTES.

La enfermedad viral constituye una de las patologías infecciosas más frecuentes en la infancia. Su evolución benigna generalmente, hace que no siempre sea diagnosticada y quede como un evento pasajero en la vida de los pequeños pacientes. Numerosas epidemias han puesto en evidencia la vulnerabilidad de los seres humanos ante estos invasores. (5)

Su estudio ha llevado al conocimiento de que es la interacción del agente, el huésped y el ambiente lo que permite el desarrollo de la infección y que su control se basa en las medidas de prevención sobre todo disminuyendo la exposición al agente y la aplicando inmunización activa.

Se reporta en la literatura el descubrimiento de los virus desde el año 1892 cuando fueron observadas como “partículas” que infectaban las hojas del tabaco, por el botánico científico ruso Dimitri Ivanovsky y posteriormente en el año 1898 por el botánico holandés Martinus W. Beijerinck a quién se le debe el nombre, “virus”, que significa veneno. (5)

El descubrimiento de los bacteriófagos ocurre años después así como también la determinación de la composición viral, realizada por el bioquímico estadounidense Wendell Meredith Stanley. El avance científico a través de los años ha hecho posible el extenso conocimiento actual de este fascinante agente.

La viruela fue una de las primeras epidemias descritas y representa debido a su erradicación mundial, un símbolo de lo que pueden hacer unidas la ciencia, la tecnología, la política y la participación de la comunidad. (3)

Durante los primeros años del siglo anterior, el citomegalovirus fue reconocido por los cambios citopáticos que producía a nivel intracelular en las glándulas salivales, en 1956 fue aislado por primera vez en tres laboratorios distintos y fue uno de estos tres investigadores, Weller, quien le dio el nombre con el cual se le conoce actualmente. En 1966 se demostró que era el agente causal del síndrome mononucleósico postransfuncional y en la década del 70-80 surgió como una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes inmunosuprimidos por transplante de órganos, de medula ósea o con SIDA.<sup>(1)(9)</sup>

## VIRUS.

Un virus es un agente submicroscópico. El virión, partícula elemental del virus está constituido por un ácido nucléico, ADN o ARN cubierto por una envoltura de naturaleza proteica, su característica mas relevante es la manera de multiplicarse, ya que necesita de los mecanismos energéticos y metabólicos de otras células para poder reproducirse.

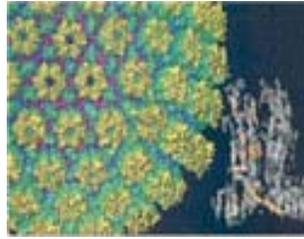
Es un germen intracelular obligatorio. Actúa como agente infeccioso y genético, una vez dentro de la célula se reproduce y puede causar daño celular induciendo además, una serie de respuestas orgánicas e inmunológicas, o puede producir alteración de su patrón genético. (5)

Su estructura se ha denominado nucleocápside, haciendo referencia a sus dos partes constituyentes, una central "el genoma", compuesta por los ácidos nucleicos, y una envoltura protéica, llamadas nucleósido y cápside respectivamente. Algunos virus tienen además las peplómeras que son varias envolturas adicionales formadas por lipoproteínas.

Esta propiedad hace que se clasifiquen en virus cubiertos y desnudos y dependiendo de la naturaleza del ácido nucléico en virus ARN y virus ADN. Su tamaño puede variar entre 17 y 400 nanómetros. Imperceptibles al microscópico óptico, por lo que es necesario contar con microscopio electrónico para su visualización.

Su forma es variable dependiendo de la disposición de las capsómera.

Tenemos virus en forma de poliedro regular, con simetría cúbica y en forma de espiral con simetría helicoidal, otros más complejos tienen espículas en su superficie.



Superficie del CMV

Replicación Viral: es el mecanismo por el cual el virus se reproduce, consiste en una secuencia de eventos que a continuación explicamos:

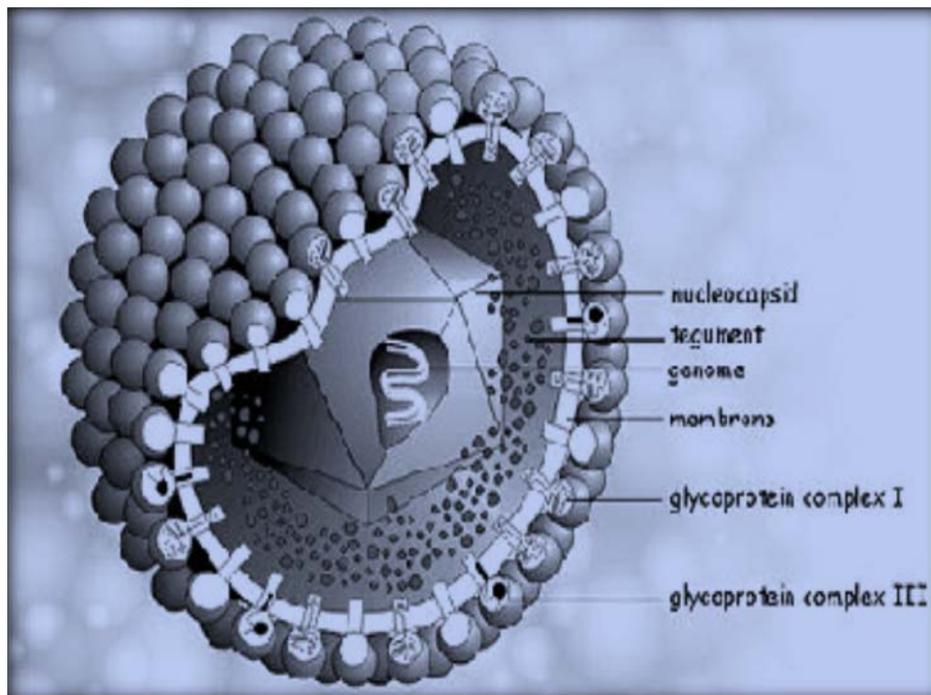
El virión posee receptores que lo hacen unirse a la cubierta de la pared bacteriana, por unión covalente entre las proteínas del virus y la membrana de la célula huésped, allí se fija y por acción de las enzimas celulares, pierde su envoltura.

Luego a través de un procedimiento de pignosis, el ácido nucleico es transcrito dentro citoplasma llega al ribosoma y comienza la auto duplicación del ácido nucleico viral y la síntesis de proteínas necesarias para la formación de las cápsides, para luego ensamblarse todo en múltiples partículas virales. En algunos casos el virus posee enzimas capaces de producir ADN a partir del ARN del huésped. Miles de virus entonces salen de la célula por un mecanismo de exocitosis o produciendo la destrucción de la célula. En otras oportunidades el ácido nucleico del virus queda integrado al genoma de la célula huésped, replicándose junto con este; en este caso se dice que el virus quedó en forma de profago. (3).

## CITOMEGALOVIRUS.

Es un virus ADN bicatenario (de doble cadena) que se replica en el núcleo de las células a las cuales invade.

Presenta simetría icosaohédrica y una envoltura lipoproteica con espículas:



Estructura del CMV

## FISIOPATOGENIA

### a) Infección congénita por CMV:

Se adquiere la infección congénita:

- Por infección primaria de la madre: representa la gran mayoría de los casos.
- Por reactivación de una infección materna latente.

b) Infección por CMV en la niñez y en la edad adulta: a menudo asociada a una fuerte respuesta de los linfocitos T a la infección, lo que puede ocasionar un síndrome mononuclear.

### c) Infección por CMV de transmisión sexual.

Una vez adquirida la infección (sintomática o no) permanece de forma indefinida en los tejidos del huésped (infección latente).

El virus se transmite por secreciones orofaríngeas, orina, secreciones vaginales, esperma, leche materna y sangre. El virus ingresa, por lo tanto, por boca, genitales, sangre transfundida o a través de la placenta (vía transplacentaria).

La infección produce "viremia", sobretodo unida a polimorfonucleares (PMN). Infecta epitelios ductales: glándulas salivales, riñón, aunque puede infectar otros tejidos (endotelio). (4)

El CMV, también conocido como herpes virus humano 5; es un virus envuelto, ADN de doble cadena, tiene 235 Kb en su genoma, pertenece a la familia *Herpesviridae*, son microorganismos de aproximadamente 200 nm de diámetro. Los *Herpesviridae* se subdividen en tres subfamilias (*Alfaherpesviridae*, *Betaherpesviride* y *Gamaherpesviridae*), el CMV, debido al tamaño de su genoma, su contenido de guanosina-citosina, su crecimiento lento y su efecto citomegálico, ha sido catalogado como *Betaherpesviridae*.

Es un virus que permanece latente en los tejidos después de la infección, no se conoce exactamente su sitio de latencia pero estudios tisulares de biopsias o autopsias han logrado aislarlo de diferentes tejidos como: endotelio, músculo liso, SNC, retina, fibroblastos y macrófagos; esta distribución tan ubicua explica porque tanto los órganos para transplante como la sangre de donantes CMV positivo puede fácilmente transmitir el virus. (4)

## EPIDEMIOLOGIA.

Es un virus de amplia distribución mundial, siendo el humano el único reservorio encontrado hasta el momento, la prevalencia de anticuerpos IgG contra el virus se incrementa con la edad, pero puede ser influenciada por la zona geográfica y el estado socioeconómico y cultural, encontrándose mayor prevalencia (80%) en los adultos de los países subdesarrollados en comparación con los adultos de países tercermundistas (40-60%).(1)

Estas diferencias son especialmente marcadas durante la infancia, datos de Suramérica y África señalan una seroprevalencia en niños preescolares del 95-100% en comparación con la seroprevalencia de países como Inglaterra o Estados Unidos en donde la seroprevalencia para este grupo de edad no sobrepasa el 20% (1).

Tiene una distribución cosmopolita. En los Estados Unidos, el 1 % de los recién nacidos están infectados por el CMV.

En países menos desarrollados (como los países de América del Sur) el porcentaje es aun mayor.

En México, la prevalencia de pacientes con anticuerpos totales contra CMV en población abierta es del 90%, en el INPER y el INP la prevalencia de anticuerpos IgG contra CMV en mujeres embarazadas es de 89.6% (28)(29)

Se sabe que favorece la diseminación viral el hecho de vivir en comunidades cerradas, la mala higiene, el contacto prolongado e íntimo entre dos personas. En los adolescentes y en los adultos jóvenes, el virus es de transmisión sexual (es transmitido por el semen y las secreciones de personas por lo general asintomáticas). (5) (28)

Una vez infectado, un individuo inmunocompetente posee el virus de forma latente, probablemente, de por vida. Si sufre algún evento que comprometa su inmunidad puede sufrir una enfermedad ocasionada por la reactivación viral. La mayor parte de las infecciones por citomegalovirus son asintomáticas durante el embarazo; solamente 15% de mujeres presentan fiebre, faringitis, linfadenopatía y poliartritis .

La inmunidad por infección previa se puede demostrar en hasta el 85% de las embarazadas de niveles socioeconómicos bajos, mientras que sólo la mitad de las mujeres pertenecientes a los grupos de ingresos socioeconómicos elevados son seropositivas (2); otros estudios reportan 2.5% de IgM específica positiva y 90-96% de IgG específica positiva en embarazadas(6)(7). El riesgo de seroconversión entre mujeres susceptibles durante el embarazo es del 1-4%5. (26)

La infección congénita por Citomegalovirus (CMV) es la infección viral más frecuente en el recién nacido. Cuando se diagnostica dentro de las tres primeras semanas de vida, es considerada infección congénita, luego de este plazo se la considera infección perinatal. (12)

De acuerdo a las diferencias socioeconómicas y geográficas, en promedio el 1% de todos los RN se encuentran infectados, con porcentajes que varían entre un 0.2 a 2.2%. El 90% son asintomáticos al nacer, mientras que el 10% presenta desórdenes hematológicos, neurológicos, etc.

Los niños que sobrevivan a la infección congénita sintomática y los que cursan una infección silenciosa (cerca del 17%) pueden desarrollar secuelas tardías generalmente de tipo neurológica principalmente pérdida de la audición y retraso psicomotriz.

## MECANISMOS DE TRANSMISION.

Su diseminación en forma vertical, es decir madre a hijo durante el periodo prenatal, posnatal y perinatal; es la causa mas frecuente de infección viral congénita en el mundo, presenta una prevalencia de 0.3% a 2.4% en los recién nacidos vivos (4).

La infección intrauterina ocurre si durante los primeros 6 meses de embarazo hay una infección primaria siendo el peligro de infección prenatal del 30-40%, con un riesgo de 10-15% de anomalías durante el embarazo. Si ocurre una reactivación de la infección durante el embarazo, el riesgo de infección fetal es del 0.2 al 1.8% con baja mortalidad por el efecto protector de los anticuerpos maternos.

La infección perinatal durante el parto ocurre por medio de las secreciones maternas infectadas como la orina, el flujo cervical y la saliva, se presentan en el 20-40% de los casos y aproximadamente en el 40-60% de los que son amamantados por mas de un mes, esto debido a que el CMV es comúnmente excretado en la leche materna de mujeres seropositivas, el pico de mayor secreción viral se presenta entre 2 semanas a 2 meses después del parto.

La excreción viral puede persistir por varios años luego de la infección congénita, perinatal o posnatal, favoreciendo de esta manera la transmisión horizontal que ocurre por contacto directo o indirecto persona a persona. Los niños en edad preescolar pueden infectarse en la guarderías y excretar virus hasta por 13 meses en orina y 7 meses en saliva. (5)(29)

La transmisión sexual, gracias a las secreciones cervicouterinas y al semen, favorece la mayor prevalencia de anticuerpos en los adolescentes debido a su gran actividad sexual; se ha demostrado que individuos previamente infectados pueden ser reinfectados por otra cepa de CMV durante una relación sexual lo que indica que no hay inmunidad cruzada entre las diferentes cepas de CMV.

La transmisión nosocomial de CMV por medio de los trasplantes y de las transfusiones sanguíneas tiene una frecuencia del 15-17% siendo esta cifra mayor en recién nacidos prematuros o hijos de madres seronegativas para CMV, este mecanismo de transmisión se ha asociado con una alta mortalidad en la población pediátrica. (1)

## PATOGENESIS.

Después de infectar, el CMV utiliza las células epiteliales de la orofaringe como sitio de reproducción primaria, de allí se disemina por vía linfática a los leucocitos causando viremia e infección de órganos distantes, llegando a instalarse en glándulas salivales, riñón, pulmón, parénquima cerebral, hígado, páncreas, ojos, ganglios linfáticos, corazón, piel, huesos, genitales, esófago, intestino y placenta. El CMV al infectar las células produce un agrandamiento en ellas de hasta cuatro veces su tamaño normal (citomegalia), además de las inclusiones intranucleares, llamadas inclusiones de Cowdry A, rodeadas de un halo intranuclear que les da la característica de "ojo de búho". (5)

La respuesta inmune celular es la más importante en el control de la infección, es por esto que la enfermedad es mucho mas frecuente en individuos con la respuesta celular disminuida como lo son: el feto, neonatos prematuros, pacientes transplantados y pacientes con SIDA. (4).

Como otros *Herpesvirus*, el CMV produce una infección sistémica, que evoluciona hacia la latencia, estado susceptible de experimentar reactivación.

*Etapa aguda.* Generalmente silenciosa. Es productiva: el virus se disemina por la sangre a diferentes parénquimas replicándose activamente al interior de células epiteliales tales como glándulas salivales y lacrimales, túbulo renal, mucosa intestinal, pulmón, mucosa genital y mama en la mujer adulta.

Como consecuencia hay muerte celular de baja cuantía y una prolongada excreción viral silenciosa en saliva, lágrimas, orina, deposiciones, leche materna y secreción cervicouterina. Su expresión clínica es generalmente nula o mínima e inespecífica.

Al cabo de dos a tres semanas son detectables en sangre anticuerpos específicos de los tipos IgM e IgG que no contribuyen mayormente al control de la infección; los anticuerpos tipo IgG evitarán una futura viremia. El control de la replicación viral se logra por desarrollo de inmunidad celular específica. En individuos con inmunidad celular insuficiente por inmadurez (feto) o enfermedad (desnutrición severa y trastornos inmunitarios diversos), la infección puede tornarse sintomática y adoptar un curso progresivo.

*Etapa latente.* El genoma viral es detectable al interior de linfocitos T ayudadores y supresores; el CMV se replica en forma mínima, no es posible, aislamiento en secreciones o tejidos; en esta condición puede permanecer en forma indefinida.

*Etapa de reactivación.* Ocurre durante el embarazo y puerperio, en el curso de cáncer y quimioterapia, trasplante de órganos y SIDA.

Un detrimento en la inmunidad celular favorece la replicación activa del CMV, viremia y reexcreción en saliva, orina, leche materna, secreción cervicouterina y semen. Puede tornarse sintomática en inmunodeficientes celulares.

*Reinfección.* Un individuo seropositivo puede experimentar excepcionalmente una nueva infección exógena por un genotipo diferente como se ha descrito en estados de inmunodepresión celular profunda.

Las recurrencias de infección por CMV, de por sí infrecuentes, pueden explicarse entonces por reactivación endógena o por reinfección exógena. Sólo el análisis genético por técnicas de hibridización permite distinguir una de otra.

## MANIFESTACIONES CLINICAS.

Al igual que en otras enfermedades incluidas en el complejo TORCH, los pacientes muestran manifestaciones clínicas con una amplia gama de signos y síntomas que pueden avanzar pronto hacia la gravedad e incluso a la muerte, o bien, permanecer asintomáticos. (29)

A partir del momento de la infección por CMV, el individuo porta el virus por toda la vida y puede excretarlo en forma intermitente y por periodos prolongados en saliva, leche, heces, semen y cérvix. Con baja frecuencia las manifestaciones agudas de la infección por CMV en adultos son manifestadas clínicamente en pacientes inmunocompetentes y cuando esto ocurre se presenta como un síndrome mononucleósico de difícil diferenciación de la infección por el virus de Epstein Barr. (7)(29)

La infección congénita es sintomática en el 10% de los neonatos infectados y se asocia con secuelas neurológicas en más de la mitad de ellos, mientras que en los neonatos asintomáticos tan solo 10-17% desarrollan secuelas neurológicas a largo plazo<sup>(1)</sup>, dentro de las que se incluye retraso mental y como secuela mas frecuente la hipoacusia sensorial.

Los recién nacidos sintomáticos se caracterizan por compromiso de múltiples órganos, principalmente sistema reticuloendotelial y sistema nervioso central.

Las anomalías más frecuentemente encontradas en la infección sintomática son:

- Prematuridad (34%).
- Retardo en el Crecimiento Intrauterino (RCIU) (50%).
- Petequias (76%).
- Púrpura (60%).
- Hepatoesplenomegalia (67%).
- Ictericia (67%).
- Compromiso neurológico como microcefalia, letargia, hipotonía (68%). La secuela sensorial más común a largo plazo en la infección congénita por CMV es la hipoacusia sensorial.
- Defectos oculares, siendo la anomalía más común la coriorretinitis, seguida del estrabismo, la atrofia óptica, el microftalmos y las cataratas.

Otras manifestaciones son: succión pobre y defectos dentales, la neumonía intersticial se presenta en menos del 1% de los niños. (1)(5)(28)(29)

#### LABORATORIO Y GABINETE.

En los estudios de laboratorio puede encontrarse trombocitopenia, anemia hemolítica, aumento de proteínas en líquido cefalorraquídeo, hiperbilirrubinemia con bilirrubina directa >2 mg/dl y aumento en las transaminasas hepáticas.

La magnitud del daño prenatal es medida por la presencia de microcefalia con o sin calcificaciones cerebrales observables en estudios de imagen como Tomografía Axial Computada (TAC) o Resonancia Magnética (RM), RCIU y prematuridad. (9)

La mortalidad para estos pacientes es de un 30%, ocurriendo la mayor parte durante el período neonatal, usualmente causada por falla multiorgánica, coagulación intravascular diseminada e infecciones bacterianas secundarias; la muerte durante el primer año se debe a una falla hepática progresiva y posterior a esta edad a un gran compromiso neurológico, malnutrición y neumonía aspirativa. (10)(11)

Los hallazgos más comunes encontrados a largo plazo en neonatos con infección asintomática durante el periodo neonatal son: retardo en el desarrollo psicomotor, microcefalia, hipoacusia sensorial y defectos motores como diplejía espástica o cuadriplejía; estas anormalidades usualmente aparecen durante los dos primeros años de vida. En niños asintomáticos al nacer se recomienda el seguimiento audiológico y oftalmológico durante los primeros 6 años de vida. (11)

## INFECCION CONGENITA

El 5 % de los fetos infectados desarrolla "enfermedad citomegálica del recién nacido" que compromete el sistema retículo endotelial y el sistema nervioso central. Se caracteriza por petequias, hepatoesplenomegalia e ictericia (triada más frecuente), microcefalia, calcificaciones cerebrales, retardo de crecimiento intrauterino, prematuridad, coriorretinitis. Su pronóstico es malo.

## INFECCION PERINATAL

La gran mayoría son asintomáticos. El recién nacido puede contagiarse durante su pasaje por el canal de parto o al ingerir leche materna u contactar con otra secreción de la madre. Aproximadamente el 40-60 % de los niños amamantados por madres seropositivas por más de un mes, adquieren el virus. (7)

Los siguientes cuadros han sido relacionados con la infección perinatal por CMV: neumonitis intersticial, hepatitis, anemia, rash y adenopatías.

## MONONUCLEOSIS POR CMV

El CMV puede producir un síndrome de mononucleosis infecciosa sin anticuerpos heterófilos (a diferencia de la mononucleosis por VEB que produce estos anticuerpos). La enfermedad afecta con mas frecuencia a jóvenes activos sexualmente y dura varias semanas con un rango de 2 a 6 semanas generalmente (14).

Presenta fiebre alta prolongada, escalofríos, fatiga intensa, malestar general, mialgias, cefalea y esplenomegalia.

Al contrario de la mononucleosis por VEB, la faringitis exudativa y las adenopatías cervicales son raras.

Raras veces presenta: neumonía o neumonitis, miocarditis, pleuritis, artritis, encefalitis y hasta un síndrome de Guillain Barre.

## INFECCION POR CMV EN HUESPEDES INMUNOCOMPROMETIDOS

El CMV parece ser el virus que con mayor frecuencia complica los trasplantes de órganos (corazón, pulmón, riñón, hígado o medula ósea).

Afecta especialmente a pacientes con cuenta linfocitaria menor de 50-100 CD4+/mm<sup>3</sup>.

En los pacientes que presentan una infección avanzada por el HIV, el CMV es un patógeno importante que causa con frecuencia:

**Retinitis:** forma mas frecuente de presentación.

- Es una causa importante de ceguera en los pacientes inmunocomprometidos, especialmente en aquellos con SIDA avanzado.
- El riesgo relativo para el desarrollo de encefalitis por CMV, en pacientes con retinitis, es de 9,5 %y aumenta a 13% cuando la retinitis afecta la región peripapilar (en estos casos, el 75 % por ciento presenta encefalitis)..

**Infección diseminada.** Se manifiesta por:

- Fiebre, sudoración nocturna, malestar general, anorexia y fatiga.
- Artralgias y mialgias.
- Puede haber compromiso respiratorio:
  - Taquipnea, hipoxia y tos no productiva (diagnostico diferencial con PCP, micosis profundas e infecciones virales o bacterianas).

Puede afectar el tracto digestivo: úlceras en esófago, estómago e intestino, las cuales pueden sangrar o perforarse. Además puede producir encefalitis.

## TIPOS DE INFECCION

### 1. Infección intrauterina.

La infección congénita por CMV se produce en Estados Unidos en el 1 % de todos los recién nacidos vivos; el 7 % de los infectados presentan síntomas; el 12 % de éstos fallecen, y el 90 % de los supervivientes sufren secuelas importantes.(7)(8)

Los neonatos infectados asintomáticos (93 %) suelen evolucionar bien, pero el 15 % desarrollan secuelas. Por lo tanto, en Estados Unidos al menos 8.000 recién nacidos se hallan gravemente afectados o fallecen cada año a causa de la infección por CMV.

La enfermedad neonatal clínicamente aparente está relacionada casi siempre con la infección primaria materna durante el embarazo. Se estima que el porcentaje de transmisión intrauterina a partir de la infección primaria materna es del 30-40 %; aproximadamente el 18 % de estos recién nacidos desarrollan la enfermedad con carácter grave.

Durante el embarazo puede haber recurrencia de la infección materna o reactivación vírica, con posible transmisión al feto; sin embargo, en estas infecciones recurrentes maternas el feto y el recién nacido raras veces presentan síntomas clínicos.

Se desconoce el riesgo de transmisión al feto en función de la edad gestacional, aunque probablemente la infección en las primeras fases del embarazo conlleva un mayor riesgo de afectación fetal grave. (6)

a. La infección sintomática fetal por CMV tiene dos presentaciones.

1. La infección aguda fulminante presenta afectación multisistémica. Los hallazgos más comunes durante las 2 semanas siguientes al parto en 34 recién nacidos infectados fueron: petequias o púrpura (79 %) hepatoesplenomegalia (74 %) e ictericia (63 %); además, el 34 % eran prematuros. Aproximadamente el 33 % sufren retraso del crecimiento intrauterino y el 25 % de ellos son además prematuros. Estos neonatos tienen mayor riesgo de mortalidad. (6)(7)

Las anomalías observadas en los recién nacidos con infecciones CMV sintomáticas son: niveles hepáticos elevados de transaminasas y de bilirrubina, anemia y trombocitopenia. Los niveles de bilirrubina pueden ser elevados al nacer o incrementarse durante las primeras semanas de vida. El componente conjugado está generalmente aumentado; puede llegar a constituir hasta el 50 % de la bilirrubina total. La hiperbilirrubinemia suele persistir más allá del periodo de ictericia fisiológica.

2. Una segunda presentación de infección es la de los neonatos sintomáticos pero sin complicaciones que pongan en riesgo la vida. Puede haber microcefalia o retraso del crecimiento intrauterino (en una serie, el 12 % de los niños mostraban coriorretinitis). Puede haber calcificaciones intracraneales en cualquier lugar del cerebro, aunque clásicamente se han hallado en el área periventricular. Los neonatos que sobreviven a la infección sintomática por CMV tienen un alto riesgo de sufrir importantes anomalías del desarrollo y disfunción neurológica, ya sea retraso mental, déficit auditivo, trastornos del lenguaje y del aprendizaje, anomalías motoras o trastornos visuales. La pérdida auditiva es muy común en la infección congénita sintomática por CMV, ya que ocurre al menos en el 15 % de los casos. Por lo tanto, dado que este trastorno es la secuela más frecuente de la infección por CMV, debe valorarse cuidadosamente la audición en el periodo neonatal y en las primeras etapas de lactante.

b. Infección asintomática A diferencia de los recién nacidos sintomáticos, en la infección asintomática no existe mortalidad, aunque el 5-15 % pueden presentar anomalías del desarrollo: pérdida auditiva, retraso mental, espasticidad motora y microcefalia. Otros problemas que pueden detectarse en etapas más tardías de la vida incluyen los defectos dentarios, con anomalías en la producción del esmalte.

## 2. Infección perinatal.

La infección por CMV de adquisición perinatal puede producirse por: a) exposición intraparto al virus en el tracto genital materno; b) exposición posnatal a la leche materna infectada; c) exposición a sangre o hemoderivados infectados, o d) nosocomialmente a través de orina o saliva. El período de incubación oscila entre 4 y 12 semanas.

Casi todos los neonatos a término que adquieren la infección perinatalmente a partir de madres infectadas permanecen sintomáticos. Muchas de estas infecciones se originan al reactivarse la excreción vírica materna. En estos casos no es frecuente observar anomalías neurológicas o del desarrollo a largo plazo. Sin embargo, los neonatos pretérmino pueden presentar con mayor frecuencia infecciones sintomáticas de adquisición perinatal. (7)

Las anomalías auditivas pueden detectarse también en los recién nacidos con infección perinatal por CMV; por lo tanto, debe valorarse la función auditiva de aquellos en quienes se haya demostrado una infección adquirida por CMV.(6)

- a. Neumonitis por CMV. El CMV se ha relacionado con la aparición de neumonitis en recién nacidos de menos de 4 meses.

Los síntomas y los hallazgos radiológicos en la neumonitis por CMV son similares a los de la neumonía afebril de otras causas en recién nacidos y lactantes, como *Chlamydia trachomatis*, virus respiratorios y *Ureaplasma urealyticum*.

Suele haber taquipnea, tos, coriza y congestión nasal. Puede haber tiraje intercostal, hipoxemia y apnea. Radiológicamente se aprecia hiperinsuflación, aumento difuso de la trama pulmonar, engrosamiento de las paredes bronquiales y atelectasias focales.

Algunos neonatos pueden presentar síntomas que obliguen a la ventilación mecánica; aproximadamente fallecen el 3 0/o. Los hallazgos de laboratorio en la neumonitis por CMV son inespecíficos.

Las secuelas a largo plazo consisten en problemas pulmonares recurrentes, incluido el broncoespasmo y, en algunos casos, se producen hospitalizaciones repetidas por distrés respiratorio.

No se sabe si ello refleja la infección congénita o perinatal por CMV, pero supone un riesgo, especialmente en los neonatos prematuros.(8).

- b. Infección por CMV adquirida por vía transfusional. La morbilidad y la mortalidad son importantes en los neonatos que reciben sangre o hemoderivados infectados por el CMV.

Se afectan más gravemente los neonatos pretérmino, de bajo peso al nacer, hijos de madres seronegativas para el CMV.

Los síntomas suelen aparecer entre 4 y 12 semanas después de la transfusión, duran entre 2 y 3 semanas y consisten en distrés respiratorio, palidez y hepatoesplenomegalia. También se observan anomalías hematológicas: hemólisis, trombocitopenia y linfocitosis atípica. Se calcula que la mortalidad es del 20 % en los prematuros de muy bajo peso al nacer. Puede impedirse la enfermedad si se emplea sangre de donantes seronegativos para el CMV. Por lo tanto, se recomienda que la sangre y los hemoderivados para uso en la sala de neonatología se obtengan a partir de donantes seronegativos, o que se prepare la sangre de tal modo que se elimine prácticamente el riesgo de transmitir el CMV. (11)

La manifestación clínica más grave de la infección congénita por el CMV es la afectación del SNC, que produce microcefalia, calcificaciones periventriculares, convulsiones, tetraplejía espástica e hidrocefalia.

En el 50% de las infecciones congénitas sintomáticas se puede encontrar algún grado de afectación del SNC; como ya se ha mencionado, incluso cuando la infección es asintomática pueden aparecer secuelas neurológicas tardías, como la sordera neurosensorial. (12)

En la etapa postnatal la afinidad del CMV por el SNC es mucho más reducida, incluso en los pacientes inmunodeprimidos. La meningoencefalitis en los inmunocompetentes es algo poco frecuente, encontrándose pocas alteraciones en el líquido cefalorraquídeo (LCR), siendo la más frecuente la presencia de pleocitosis. El análisis anatomopatológico de las biopsias cerebrales muestra proliferación de la microglía y degeneración focal neuronal. En los pacientes con encefalitis crónica se ha evidenciado la presencia de DNA del CMV en las biopsias cerebrales.(23)

Ocasionalmente, se ha descrito la presencia de encefalopatía y mielitis transversa en pacientes inmunodeprimidos, receptores de transplantes, etc. La evolución de todos estos pacientes, en general, suele ser favorable.

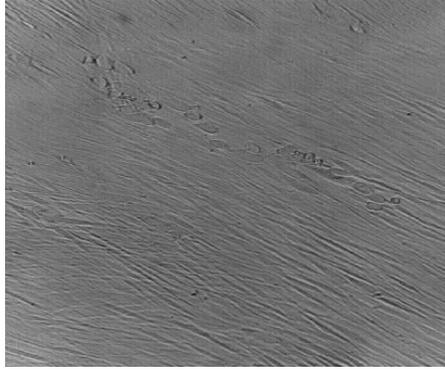
## DIAGNOSTICO.

Debe sospecharse en síndrome de TORCH o SLAVE, sordera congénita, síndrome de mononucleosis postransfusional o en ausencia de anticuerpos específicos para VEB, en cuadros de parálisis neurológica, en inmunocomprometidos con neumonitis intersticial y ante el rechazo de órgano en un receptor seronegativo para CMV.

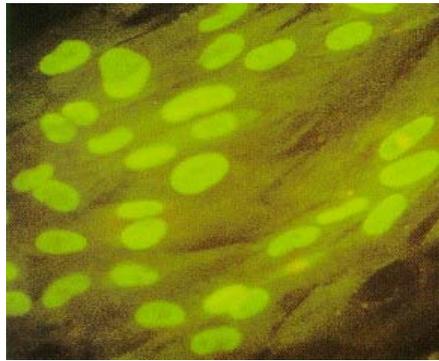
### *Diagnóstico virológico.*

Aislamiento viral. Las muestras de mayor rendimiento son orina y saliva, la viruria en los primeros 15 días de vida establece con certeza la infección congénita; de allí en adelante es muy difícil interpretar su hallazgo ya que la infección es tan ubicua. Una viruria negativa no permite descartar la existencia de una infección por CMV. Otras secreciones útiles para el aislamiento son: fracción leucocitaria de la sangre, leche, secreción cervical y faríngea. (19)

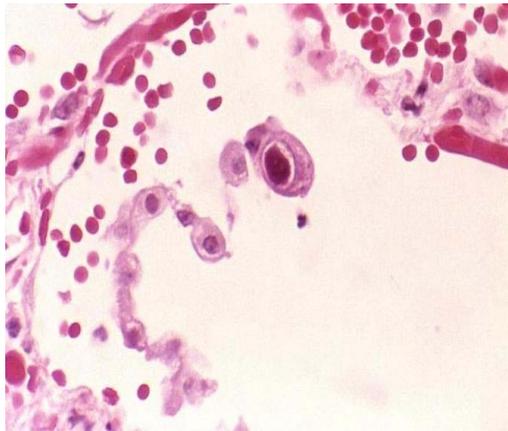
Puede procurarse el aislamiento de CMV a partir de biopsia de órganos comprometidos: riñón, hígado, pulmón, mucosa intestinal, etc., hallazgo indicativo de infección activa. El cultivo convencional demora 3 a 6 semanas. actualmente está siendo reemplazado por la técnica de detección precoz del CMV con anticuerpos monoclonales que arroja resultados en 24 horas con alta sensibilidad y especificidad (*shell vial*). (19)



Cultivo celular convencional CMV



Schell-Vial para CMV



Neomocito pulmonar infectado con CMV.

Serología.

La IgM específica es indicativa de primoinfección; su positividad persiste por dos a tres meses, hasta seis meses en caso de infecciones intrauterinas. Una IgM positiva en neonatos en la primera semana de vida es indicativo de infección congénita. (14)

Su sensibilidad disminuye en inmunocomprometidos y en ocasiones la IgM está presente en el curso de reactivaciones. (12)

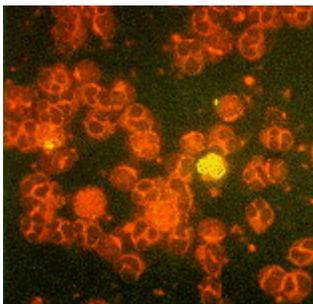
La IgG persiste toda la vida de manera que se emplea como antecedente de infección. La técnica mejor evaluada para medir anticuerpos anti CMV es la inmunofluorescencia indirecta.

*Otros métodos.*

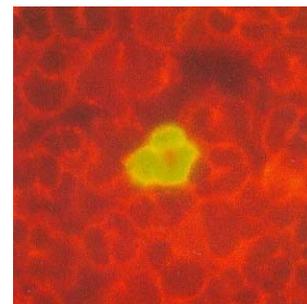
Antigenemia.

Su uso clínico es muy promisorio para detectar reactivaciones en inmunosuprimidos, por su alta sensibilidad, especificidad y valor predictivo. La detección de ADN viral por amplificación génica es de alta sensibilidad, pero no discrimina entre infección activa y latente.(19)

La búsqueda de células de inclusión en orina ha sido abandonada por su sensibilidad extremadamente baja.



antigenemia pp65



El diagnóstico de infección por CMV requiere de la confirmación por el laboratorio, no se hace solo con los hallazgos clínicos porque la mayoría de las infecciones son asintomáticas.

El diagnóstico de la infección por CMV se puede hacer de manera prenatal por medio de la confirmación de la seroconversión materna de negativa a positiva junto con la presencia de anticuerpos IgM; por PCR de amniocentesis en la semana 21-22 de gestación, mas cultivo virológico positivo y examen de ultrasonografía. (13)

La infección adquirida *in útero* se define por el aislamiento del virus en la orina o en la garganta en las tres primeras semanas de vida; luego de este tiempo los cultivos positivos pueden ser debidos no solo a una infección congénita, sino también a una infección perinatal o posnatal.

El diagnóstico de infección congénita por CMV debe realizarse durante las tres primeras semanas de vida ya que si este se realiza mas allá de los 21 días es difícil confirmar que se trate de una infección congénita. (13)

En el análisis de la sangre de cordón se debe buscar IgG, su ausencia descarta una infección congénita pero su presencia indica una transferencia pasiva de anticuerpos de la madre o una infección congénita, el diagnóstico se confirma si el título de anticuerpos IgG del neonato es mayor en comparación con el título de anticuerpos maternos o si hay presencia de IgM en sangre de cordón. (12)

Si el título de anticuerpos IgG disminuye o desaparece en los primeros meses de vida se trata de una transferencia pasiva de anticuerpos, pero si persisten o aumentan puede tratarse de una infección adquirida perinatalmente. (12)(13)

Se deben realizar pruebas diagnosticas para CMV en las siguientes situaciones:

- Recién nacido (RN) con retardo en el crecimiento intrauterino.
- RN con microcefalia.
- Presencia de calcificaciones cerebrales.
- Prematuros con hepatoesplenomegalia.

Las ayudas diagnosticas más utilizadas son: rayos X de cráneo, TAC cerebral y ecografía hepatobiliar.

El diagnostico diferencial debe hacerse con: síndrome de rubéola congénita, toxoplasmosis congénita, sífilis congénita e infecciones neonatales por virus del herpes simple.

## REACCIÓN DE POLIMERASA EN CADENA PARA CITOMEGALOVIRUS

El método de PCR, se basa en la amplificación de ADN específico de CMV, utilizando pequeñas secuencias complementarias al ADN viral, denominadas partidores(19).

El método utiliza partidores que flanquean la región promotora del gen pp65. Este gen codifica para una proteína de 65 Kda con ubicación en la matriz nuclear. Los partidores utilizados fueron diseñados utilizando como referencia la cepa Towne, descrita en 1975 por Plotkin .

Análisis computacionales indican que los partidores son altamente específicos y estudios experimentales indican que no amplifican genomas virales pertenecientes a la misma familia herpesviridae (Herpes Simple tipo 1 y tipo 2) o de otros microorganismos. En estudios de sensibilidad el método es capaz de detectar desde 4 células infectadas en 100.000 células analizadas.

Este método se denomina PCR-ER, porque la confirmación se basa en cortes con la enzima de restricción NcoI. (19).

El examen se realiza a partir de leucocitos de sangre periférica. y consiste en 4 etapas:

- Extracción de ADN: Lisis de eritrocitos y digestión con Proteinasa K de leucocitos de sangre periférica para obtener ADN libre.
- Reacción de Polimerasa en Cadena: Amplificación enzimática de la región promotora pp65 del ADN viral con las siguientes condiciones:  
  
1 ciclo 95C x 5 minutos; 45 ciclos de desnaturalización a 92C x 30 segundos, alineamiento a 60C x 30 segundos y extensión a 72C x 30 segundos; y 1 ciclo de extensión final a 72 C x 5 minutos.

- Corte con Enzimas de Restricción: Digestión con la enzima de restricción del producto amplificado por PCR a 37 C por 1 hora, para confirmar la especificidad del producto amplificado.
- Electroforesis y Tinción: Detección del producto amplificado y cortado con la enzima NcoI en geles de poliacrilamida al 8%, 3 M Urea, corridos a 25 Watts y teñidos con Nitrato de Plata al 0.2%.

Como control positivo interno de la etapa de PCR se utiliza el gen betaglobina humana, presente en todas las células de la muestra clínica analizada.

Como control negativo interno utilizamos todos los reactivos de las etapas de extracción y amplificación sin la muestra clínica del paciente.

Los controles externos son, como control positivo externo cepas de CMV obtenidas a partir de muestras clínicas positivas por otras metodologías, y como control negativo muestras clínicas negativas para CMV.

La utilización de controles negativos y positivos nos permite evaluar contaminaciones (controles negativos con señal positiva) o inhibiciones (controles positivos sin amplificación).(22)

## Métodos diagnósticos de la infección por el CMV.(22)

---

Método	Muestras en las que se aplica	Comentarios
Cultivo celular	Sangre, tejido, orina, LBA, LCR.	Demasiado lento (1-3 semanas), poco sensible.
Shell-vial	Sangre, tejido, orina, LBA, LCR.	Rápido (1-2 d).
Antigenemia	Sangre, LCR	Rápido (horas), más sensible que el <i>shell-vial</i> y la PCR; técnica cuantitativa.
PCR	Sangre, tejido, orina, LBA, LCR.	Detecta DNA o mRNA viral; muy sensible pero no indicativa de infección sintomática; permite cuantificar; falta de estandarización.
bDNA	Sangre, LCR.	Menos sensible que la PCR; muy reproducible.
NASBA	Sangre, LCR.	Detecta RNA viral, muy sensible y específica de enfermedad activa.

## TRATAMIENTO.

El único agente antiviral para la infección por el CMV, utilizado en el recién nacido, es el Ganciclovir, el cual fue aprobado en el año de 1989.

Es un agente viroestático, suprime la infección por CMV pero no produce curación. En la actualidad es utilizado en dosis de 6 mg/kg cada 12 horas por vía IV durante 42 días en neonatos con infección por CMV sintomática.

El tratamiento de soporte para contrarrestar las fallas orgánicas y la estimulación precoz en el lactante son medidas de más importancia que la terapia antiviral.

El CMV se trata usando medicamentos antivirales muy potentes. Como muchos otros virus, el CMV no se puede curar (eliminarlo del cuerpo), sólo se lo puede tratar para que no cause ninguna enfermedad.

Además, el tratamiento de algunas formas de CMV, como el que causa la retinitis; no revierte el daño que ya fue causado por el virus. Lo único que hace es impedir que la enfermedad empeore.

En la mayoría de los casos, el tratamiento para el CMV se puede dividir en dos etapas: *la terapia de inducción y la terapia de mantenimiento.*

La terapia de inducción sirve para tratar la enfermedad y generalmente dura dos o tres semanas.

La terapia de mantenimiento sirve para prevenir que el virus vuelva a causar enfermedad en el futuro.

Una vez que se comienza con el tratamiento, es mejor continuar con la terapia de mantenimiento de por vida.

Sin embargo, los investigadores han demostrado que los pacientes con la enfermedad por CMV que experimentan una mejoría en el recuento de las células T, debido a los tratamientos anti-VIH, a menudo pueden abandonar la terapia de mantenimiento, siempre y cuando el sistema inmunológico esté saludable, mientras se tomen los medicamentos anti-VIH.

De acuerdo con el Departamento de Salud y Servicios Humanos (DHHS, siglas en inglés), es seguro suspender el tratamiento de mantenimiento para el CMV, si el recuento de las células T se mantiene por encima de 100 a 150 células T durante al menos seis meses.

El tratamiento varía de acuerdo al tipo de CMV que estemos tratando.

Las personas VIH positivas que tienen retinitis por CMV pueden recibir medicamentos a través de la vía intravenosa, o directamente en los ojos o por vía oral.

El siguiente cuadro muestra las diferencias entre los cinco medicamentos disponibles en el mercado para personas con enfermedad por CMV.

<b>Medicamento (nombre comercial)</b>	<b>Via de administracion</b>	<b>Terapia de inducción</b>	<b>Terapia de mantenimiento</b>	<b>Notas</b>
<b>Foscarnet (Foscavir)</b>	Por vía intravenosa (IV).	Dos o tres veces al día durante dos o tres semanas.	Una vez al día.	Se puede utilizar para tratar la retinitis por CMV y todas las otras formas de enfermedad por CMV.
<b>Ganciclovir (Cytovene)</b>	Por vía intravenosa (IV) (inducción) seguido por cápsulas (mantenimiento).	Ganciclovir intravenoso dos veces al día durante dos a tres semanas.	IV: una vez al día, de 5 a 7 días a la semana. Por boca: cápsulas de 1000 mg tres veces al día.	Se puede utilizar para tratar la retinitis por CMV y todas las otras formas de enfermedad por CMV.
<b>Cidofovir (Vistide)</b>	Por vía intravenosa (IV). Se debe tomar con un medicamento oral llamado probenecid para evitar daños en el riñón.	Una vez a la semana durante dos semanas.	Una vez cada dos semanas.	Este medicamento se ha estudiado para la retinitis por CMV pero podría ser efectivo para tratar otras formas de la enfermedad.
<b>Valganciclovir (Valcyte)</b>	Estas tabletas se deben tomar por vía oral (por boca).	Dos tabletas de 450 mg dos veces al día durante tres semanas.	Dos tabletas de 450 mg una vez al día.	El único tratamiento oral (por boca) para el CMV. El primer tratamiento oral para tratar el CMV ha demostrado ser tan efectivo como Ganciclovir para el tratamiento de la retinitis por CMV. Éste posee los mismos efectos secundarios que Ganciclovir.

<b>Ganciclovir implants (Vitraser)</b>	<p>Es una pequeña píldora que contiene Ganciclovir, que se implanta quirúrgicamente en el ojo. Se la debe cambiar cada seis meses.</p>	<p>Una pequeña píldora que se implanta quirúrgicamente en cada ojo afectado cada seis meses. A veces se administra en combinación con Cytovene oral (1000 mg una vez al día). Frecuentemente se prescribe en combinación con Valcyte oral o con Cytovene.</p>	<p>Igual que en la terapia de inducción.</p>	<p>Sólo se utiliza para el tratamiento de la retinitis por CMV. No previene la aparición de la enfermedad en otras partes del cuerpo, incluyendo el otro ojo.</p>
--	--	---	--	---

<b>Fomivirsen (Vitravene)</b>	<p>Inyección que se aplica directamente en el ojo enfermo.</p>	<p>Se aplica una inyección en el ojo enfermo semana de por medio (dos dosis en total).</p>	<p>Una inyección en el ojo enfermo, una vez cada cuatro semanas.</p>	<p>Se recomienda para pacientes con CMV en los que las terapias mencionadas anteriormente hayan fracasado.</p>
-------------------------------	--	--	--	--

## PREVENCION.

Uso de productos sanguíneos seronegativos y la selección de donantes seronegativos para CMV.

En RN seronegativos la alimentación con leche de mujeres seronegativas.

La realización de mediciones serológicas de anticuerpos en la mujeres de edad fértil y si son seronegativas deben tomar medidas de higiene cuando estén en contacto con niños.

La vacuna recombinante humana para mujeres en riesgo de adquirir la enfermedad durante el embarazo esta en fase de evaluación.

Las medidas básicas de prevención deben consistir en lo siguiente:

- a. Pruebas de detección. En la actualidad no se recomienda la práctica sistemática de pruebas para identificar a los fetos con riesgo de infección sintomática por CMV.

Aproximadamente el 2 % de las mujeres sufren la infección primaria aguda por CMV durante el embarazo. En general, estas mujeres se hallan asintomáticas y el riesgo global de enfermedad fetal importante es escaso.

El aislamiento del virus a partir del cérvix o la orina de la embarazada no puede emplearse para predecir la infección fetal. No disponemos de datos suficientes sobre la transmisión fetal para ofrecer normas de conducta obstétrica. Actualmente no cabe establecer recomendaciones para la interrupción del embarazo, aunque se demuestre una infección primaria materna por el CMV.(7)

- b. Inmunización. La inmunización pasiva con inmunoglobulina hiperinmune anti-CMV y la inmunización activa con una vacuna viva atenuada anti-CMV constituyen dos opciones atractivas para la profilaxis contra las infecciones congénitas por CMV, aunque no disponemos de datos de ensayos clínicos.

La inmunoglobulina podría considerarse para la profilaxis de las mujeres susceptibles ante la infección primaria por CMV en el embarazo.

Se han desarrollado dos vacunas vivas atenuadas anti-CMV, pero su eficacia no ha quedado completamente demostrada. La posibilidad de reactivación de la cepa vacunal de CMV en el embarazo, con infección ulterior del feto, debe considerarse cuidadosamente antes de que se realicen ensayos adecuados en mujeres en edad procreativa.

- c. Restricción de la lactancia materna. Aunque la lactancia materna constituye una fuente habitual de infección perinatal por CMV en el recién nacido, es raro que haya infecciones sintomáticas de esta índole, especialmente en los neonatos a término.

En este contexto, es posible que exista protección contra la enfermedad diseminada debido al paso transplacentario de IgG materna o a los anticuerpos presentes en la leche. Sin embargo, el paso transplacentario de IgG puede ser insuficiente para conferir protección en los niños pretérmino.

En estas circunstancias se aconsejará leche materna procedente de madres CMV negativas. En la actualidad no existe ningún método aconsejable para disminuir el riesgo de exposición al CMV en la leche infectada; con la congelación a -20 grados centígrados se reduce el título de CMV, pero no se elimina el virus activo

- d. Restricciones ambientales. Las guarderías y los hospitales son ambientes de potencial riesgo para adquirir la infección por CMV. No cabe sorprenderse ante el hecho de que en diversos estudios se haya confirmado un mayor riesgo de infección en el personal de las guarderías. En cambio, no parece que el riesgo sea mayor en el personal hospitalario; en los estudios a este respecto, se ha demostrado que el lavado de manos correcto y las medidas de control de la infección practicadas en el entorno hospitalario pueden ser suficientes para controlar la propagación de la infección por CMV al personal. Es lamentable que tal control sea difícil de lograr en las guarderías.

Debe aconsejarse el lavado de manos correcto a las mujeres embarazadas que tienen otros niños que acuden a una guardería, especialmente si se sabe que son seronegativas. La determinación serológica de la susceptibilidad de estas mujeres ante el CMV puede ser útil a la hora de ofrecerles consejo.

- e. Restricciones de los productos transfusionales. El riesgo de infección por CMV adquirida a partir de transfusiones realizadas en el recién nacido debe minimizarse mediante el uso de sangre o hemoderivados obtenidos de donantes CMV negativos.

En las transfusiones de concentrados de hematíes, el empleo de eritrocitos congelados y desglicerolizados constituye una alternativa segura. Es particularmente importante emplear sangre procedente de una de las fuentes citadas en los neonatos pretérmino de bajo peso al nacer.

## INMUNIZACIONES.

### Vacunas vivas atenuadas

Dos vacunas vivas han sido desarrolladas para CMV, una en Inglaterra utilizando la cepa Ad-169 después de 15 pasajes y otra en USA a partir de la cepa Towne después de 129 pasajes en fibroblastos embrionarios humanos

La vacuna Ad-169 se probó tanto oral como intradérmica, pero solo mostró inmunogenicidad en población sana cuando se administró vía intradérmica a altas dosis

La seguridad e inmunogenicidad de la cepa vacunal Towne ha sido probada en animales y en varias poblaciones humanas (15)

### **Vacunas de subunidades**

Aunque la vacuna Towne revela datos prometedores en ciertas poblaciones, algunos investigadores la objetan dada la capacidad del CMV de transformar células "in vitro" y de su tendencia a la reactivación a partir del estado de latencia, de ahí que se hayan desarrollado vacunas de subunidades (16).

De las 3 principales glicoproteínas de la envoltura viral, se ha escogido la gB para estudios en vacunas por las siguientes razones: contiene epítopos neutralizantes, más de la mitad de los anticuerpos neutralizantes provenientes del suero de pacientes convalecientes son anticuerpos anti gB, la inoculación con gB genera anticuerpos neutralizantes en animales y humanos, y las proteínas análogas a la gB en CMV de ratón y de cuyo protegen de la infección viral adquirida naturalmente y vía transplacentaria (15).

La gB representa el 5% de la proteína de envoltura del virus, tiene un peso de 55-58 kDa e inoculada mezclada con Al (OH)<sub>3</sub> como adyuvante, ha sido capaz de generar respuesta proliferativa de linfocitos anti CMV y anticuerpos neutralizantes contra el virus que permanecieron elevados durante 1 año (16).

## **Vacunas recombinantes**

En vista de que el CMV humano no crece a títulos lo suficientemente altos como para hacer la proteína gB nativa atractiva como fuente vacunal, se han utilizado recombinantes de dicha proteína en adenovirus y vaccinia (15).

La vacuna gB recombinante en adenovirus 5 ha demostrado ser capaz de inducir anticuerpos neutralizantes contra CMV en hámster. En humanos dicha vacuna recombinante (gB/MF 59) ha generado respuesta IgA e IgG en suero, saliva y lavados nasales, lo que podría proteger eventualmente de la infección natural por el virus salvaje.

Mucho se ha experimentado respecto a vacunas para CMV y aunque algunas han dado resultados satisfactorios, hasta el momento no se cuenta con una vacuna 100% efectiva y segura para ser aplicada en todas las poblaciones de riesgo, más bien pareciera ser que se llegará a vacunas diferentes utilizables en cada situación particular.

## **JUSTIFICACION.**

Se estudia la frecuencia de infección por Citomegalovirus en la población pediátrica del Hospital General de México, durante un lapso de un año del mes de octubre del 2006 hasta el mes de octubre del 2007 debido a que se considera una de las más importantes causas de atención a la salud a nivel infectológico en el área pediátrica, tanto en el área de hospitalización como en el manejo por consulta externa.

Tomando en cuenta su frecuencia se realiza este estudio descriptivo con el fin de determinar el grupo de edad mas afectado así como la frecuencia de predominio por sexo para de esta manera determinar si es o no conveniente invertir en mejores métodos diagnósticos tempranos dentro de la institución para prevenir las secuelas que se producen ante la infección por este virus. Recordando que las secuelas de esta infección tienen un impacto económico social e individual que conllevan una limitante en el potencial individual de cada paciente.

## **OBJETIVOS.**

### OBJETIVO GENERAL.

Determinar la frecuencia de infección por Citomegalovirus en el servicio de Pediatría del Hospital General de México en el periodo comprendido entre octubre del 2006 y octubre del 2007.

### OBJETIVOS ESPECIFICOS.

Determinar la frecuencia de infección por Citomegalovirus en los pacientes atendidos en la Consulta Externa de Infectología del servicio de Pediatría del Hospital General de México, en el periodo comprendido entre octubre del 2006 y octubre del 2007.

Determinar la frecuencia de infección por Citomegalovirus en pacientes hospitalizados en el área de Especialidades del Servicio de Pediatría del Hospital General de México, en el periodo comprendido entre octubre del 2006 y octubre del 2007.

Determinar los grupos de edad y sexo mas afectados por la infección por Citomegalovirus en la población pediátrica en el servicio de Pediatría del Hospital General de México, en el periodo comprendido entre octubre del 2006 y octubre del 2007.

Determinar la sintomatología más frecuentemente encontrada y correspondiente a la infección por Citomegalovirus en los pacientes manejados en Consulta Externa de Infectología y en el área de Especialidades del Servicio de Pediatría del Hospital General de México

Determinar los signos más frecuentemente encontrados y correspondientes a la infección por Citomegalovirus en los pacientes manejados en la Consulta Externa de Infectología y en el área de Especialidades del Servicio de Pediatría del Hospital General de México.

## **MATERIAL Y METODOS.**

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal y descriptivo con el objetivo de determinar la frecuencia de la infección por Citomegalovirus en la población pediátrica del servicio de Pediatría del Hospital General de México en periodo de tiempo comprendido del mes de octubre del año 2006 al mes de octubre del año 2007.

Se recolectaron los datos obtenidos de las hojas de registro de consulta diaria del servicio de consulta externa de infectología pediátrica, del servicio de Pediatría del Hospital General de México durante el periodo comprendido entre octubre del 2006 y octubre del 2007. Dicha consulta se lleva a cabo en el área de Consulta Externa del servicio de Pediatría del Hospital General de México los días miércoles y viernes en el consultorio numero 15 y se realiza a cargo de 2 médicos pediatras infectólogos.

Se recolectaron los datos obtenidos de la libreta de registro de hospitalización en el área de especialidades del servicio de Pediatría del Hospital General de México, durante el periodo comprendido entre octubre del 2006 y octubre del 2007.

Especialidades es el área clínica dentro del servicio de Hospitalización donde se ingresa a todo paciente que cursa con algún diagnóstico compatible con proceso infeccioso y en cuyo tratamiento no se involucra intervención quirúrgica; cuenta con 21 camas censables, sin embargo, en el transcurso de esta investigación se disminuyó el número de camas debido a remodelación del área de Urgencias para lo cual se requirió de préstamo de camas a dicho servicio disminuyendo el número de camas censables a 14 durante los últimos 4 meses.( julio a octubre del 2007).

Se utilizo así mismo la estadística de hospitalización así como la estadística de Consulta Externa Infectologica del Servicio de Pediatría.

Mediante método descriptivo se analizan los resultados recopilados en gráficas y tablas. De la información obtenida de cada expediente clínico se enumeran en orden de frecuencia los signos y síntomas encontrados en los pacientes atendidos en esta unidad con diagnostico de infección por CMV así como el método utilizado para el diagnostico y el tratamiento iniciado en cada caso.

## **VARIABLES**

Cuantitativas: Edad.

Cualitativas: Sexo.

Signos.

Síntomas.

Método diagnóstico utilizado.

Tratamiento iniciado.

## RESULTADOS.

Se encuentran los siguientes resultados de la revisión de las hojas de consulta diaria de la consulta externa de infectología del Servicio de Pediatría del Hospital General de México durante el periodo de octubre del 2006 a octubre del 2007:

*Total de consultas de Infectología :	426 consultas	%
*Total de consultas por CMV:	58 consultas	13.6%
*Consultas a pacientes masculinos por CMV:	26 consultas	6.1%
Consultas a pacientes masculinos menores de 1 año por CMV:	6 consultas	1.4%
Consultas a pacientes masculinos de 1 a 2 años por CMV:	7 consultas	1,6%
Consultas a pacientes masculinos de 2 a 5 años por CMV:	9 consultas	2.1%
Consultas a pacientes masculinos de 5 a 12 años por CMV:	2 consultas	0.4%
Consultas a pacientes masculinos de 12 a 17 años por CMV:	2 consultas	0.4%
*Consultas a pacientes femeninos por CMV:	32 consultas	7.5%
Consultas a pacientes femeninos menores de 1 año por CMV:	6 consultas	1.4%
Consultas a pacientes femeninos de 1 a 2 años por CMV:	5 consultas	1.1%
Consultas a pacientes femeninos de 2 a 5 años por CMV:	14 consultas	3.2%
Consultas a pacientes femeninos de 5 a 12 años por CMV:	3 consultas	0.7%
Consultas a pacientes femeninos de 12 a 17 años por CMV:	4 consultas.	0.9%

De la revisión de la libreta de ingresos al área de Especialidades del Servicio de Pediatría Unidad de Hospitalización del Hospital General de México, se obtienen los siguientes resultados:

Total de ingresos al área de Especialidades (oct/06 a oct/07)	449	%
Total de ingreso al área de Especialidades de origen infectológico:	206	45.8%
Ingresos al área de Especialidades por Sepsis Neonatal:	114	25,3%
Ingresos al área de Especialidades por Neumonía:	69	15.3%
Ingresos al área de Especialidades por Neuroinfección:	12	2.6%
Ingresos al área de Especialidades por CMV:	3	0.66%

De los cuales son 3 femeninos menores de 1 año.

Ingresos al área de Especialidades por Parvovirus:	1	0.22%
Ingresos al área de Especialidades por Hepatitis A:	1	0.22%
Ingresos al área de Especialidades por Epstein Barr:	1	0.22%
Ingresos al área de Especialidades por Leptospirosis:	1	0.22%
Ingresos al área de Especialidades por fiebre de larga evolución:	3	0.66%
Ingresos al área de Especialidades por Tuberculosis	1	0.22%

De la revisión del Expediente Clínico Individual se obtuvieron los siguientes datos :

Pacientes con sintomatología caracterizada por:

Malestar general	5
Cefalea	2
Mialgias	1

Pacientes con los siguientes signos:

Retardo en el crecimiento intrauterino	4
Petequias	2
Purpura	1
Hepatoesplenomegalia	10
Ictericia	5
Hipoacusia	4
Retardo del desarrollo psicomotor	2
Fiebre de larga evolución	3
Calcificaciones cerebrales	1
Hiperbilirrubinemia	7
Transaminasemia	7

De esta misma fuente de información se obtiene el método diagnóstico utilizado:

TORCH (realizado en el Hospital General de México) : 12

Con realización de prueba confirmatoria :

PCR en orina (realizado en el INDRE): 3

Antigenemia para CMV (realizada en el HIM) : 4

En todos los casos se inicio manejo con Ganciclovir.

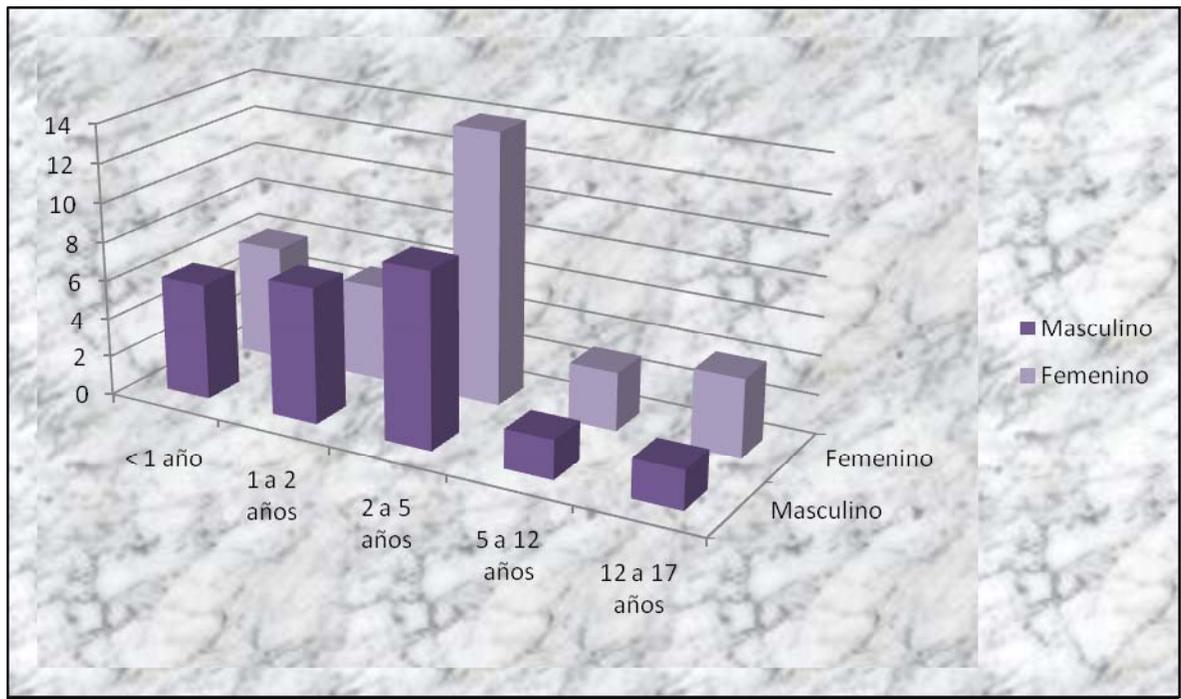
## **GRAFICAS Y CUADROS.**

Tabla 1. Tabla de grupos etáreos afectados por CMV en la Consulta Externa de  
Pediatria

<b>EDAD/SEXO</b>	<b>Masculino</b>	<b>Femenino</b>
<b>&lt; de 1 año</b>	<b>6</b>	<b>6</b>
<b>1 a 2 años</b>	<b>7</b>	<b>5</b>
<b>2 a 5 años</b>	<b>9</b>	<b>14</b>
<b>5 a 12 años</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>12 a 17 años</b>	<b>2</b>	<b>4</b>
<b><u>TOTAL</u></b>	<b><u>26</u></b>	<b><u>32</u></b>

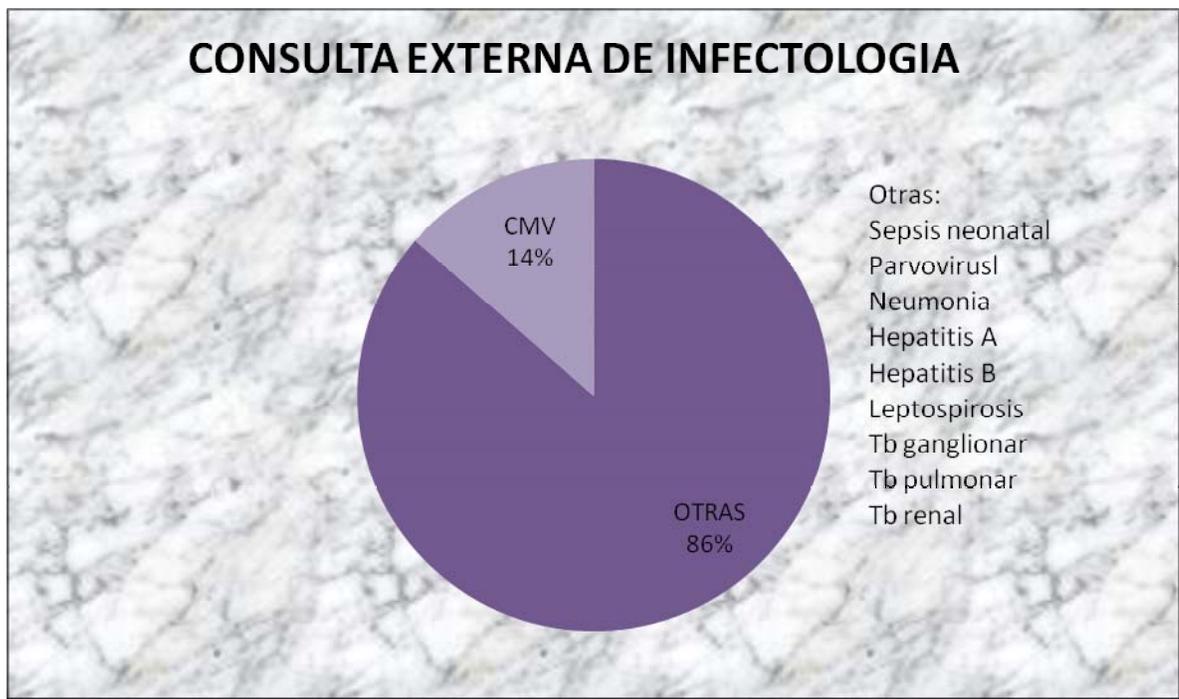
Consulta Externa de Infectologia por CMV

Fig.1. Grafica de grupos etáreos afectados por CMV en la Consulta Externa de Pediatría.



Consulta Externa de Infectología por CMV

Fig.2. Consultas de Infectologia Pediatrica Oct 2006 a Oct 2007.



CONSULTA EXTERNA DE INFECTOLOGIA

Fig.3. Consultas por CMV por grupos de sexo.



CONSULTA EXTERNA POR CMV

Tabla 2. Causas infectológicas de hospitalización en Pediatría en el periodo de octubre del 2006 a octubre del 2007.

MES/ENF	Sepsis Neonatal	Neumonía	<u>CMV</u>	Leptos	Neuroinfección	Parvo virus	Hep A	EB	Tb	Sx Febril
Oct 06	9	6		1						
Nov 06	11	13	<u>1</u>							
Dic 06	10	13								
Ene 07	9	7	<u>1</u>							1
Feb 07	11	9	<u>1</u>							
Mar 07	16	8			3				1	
Abr 07	10				2					
May 07	10	6				1				1
Jun 07	3				1					
Jul 07	6				4					
Ago 07	6				1		1	1		
Sep 07	8	2			1					1
Oct 07	5	5								
<b>Total</b>	<b>114</b>	<b>69</b>	<b><u>3</u></b>	<b>1</b>	<b>12</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>3</b>

Hospitalizaciones en Pediatría 1



Tabla 3. Signos y síntomas mas frecuentes reportados en pacientes atendidos en el Servicio de Pediatría del Hospital General de México durante el periodo de octubre 2006 a octubre 2007.

SIGNO O SINTOMA	CASOS REPORTADOS
RCIU	4
Petequias	2
Purpura	1
Hepatoesplenomegalia	10
Ictericia	5
Hipoacusia	4
Retardo en desarrollo psicomotor	2
Fiebre de larga evolucion	3
Calcificaciones cerebrales	1
Malestar general	5
Cefalea	2
Mialgias	1
Hiperbilirrubinemia	7
Transaminasemia	7

Signos y sintomas de pacientes atendidos

Fig.5. Signos y síntomas encontrados en los pacientes atendidos en el Servicio de Pediatría del Hospital General de México durante octubre 2006 a octubre 2007.

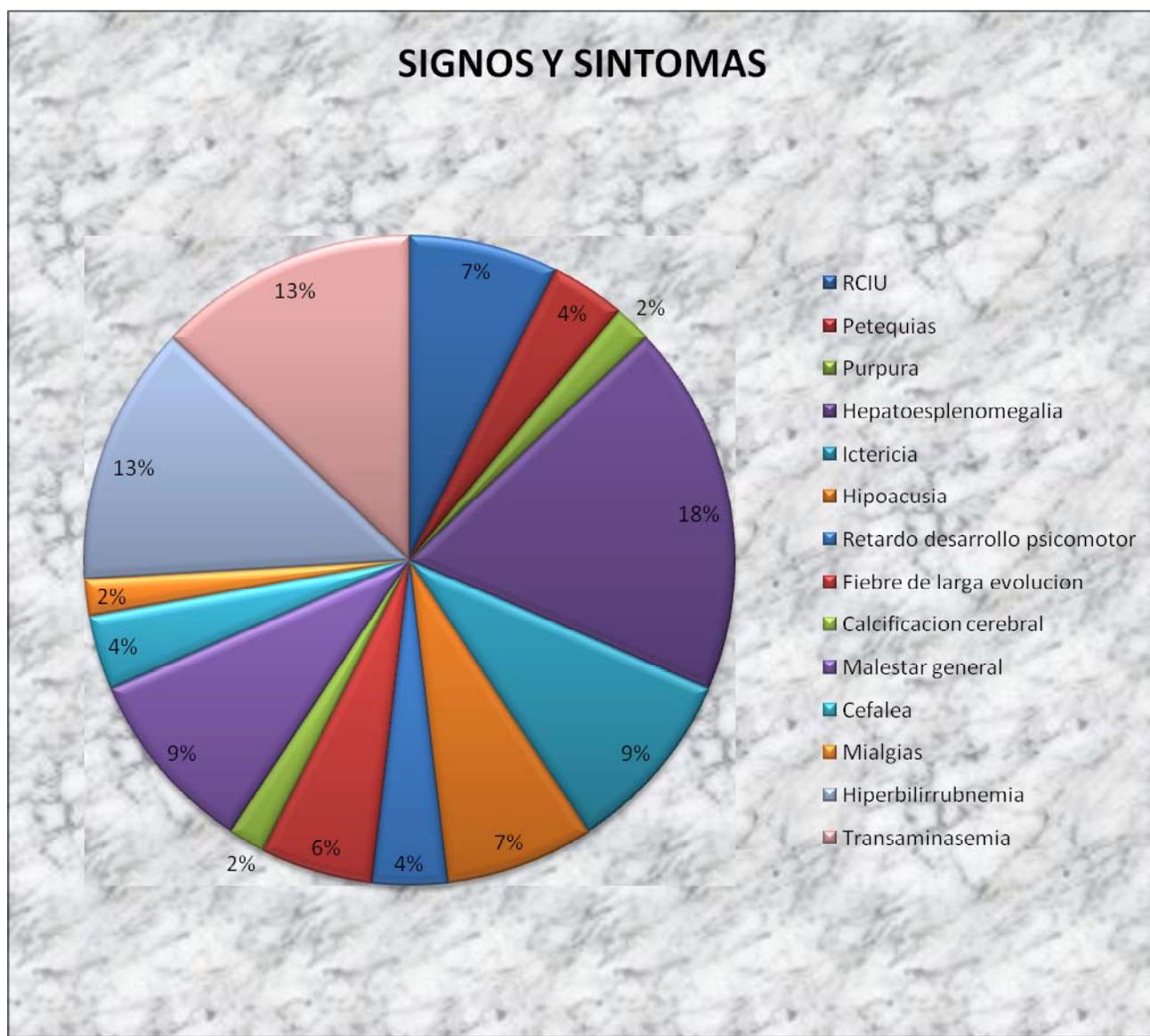
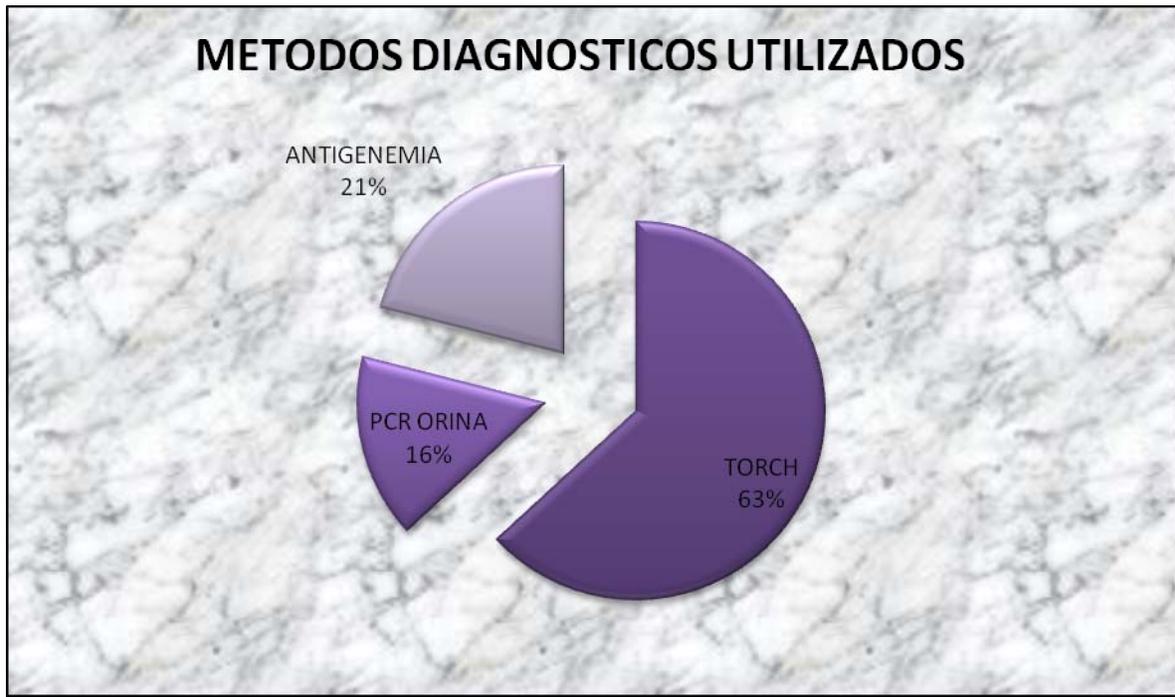


Tabla 4. Métodos diagnósticos utilizados para diagnóstico de CMV en los pacientes tratados en el Servicio de Pediatría del Hospital General de México durante el periodo de octubre 2006 a octubre 2007.

METODOS DIAGNOSTICOS UTILIZADOS	CASOS
TORCH (HGM)	12
PCR ORINA PARA CMV (INDRE)	3
ANTIGENEMIA PARA CMV (HIM)	4

Figura 6. Métodos diagnósticos utilizados para diagnóstico de CMV en los pacientes tratados en el Servicio de Pediatría del Hospital General de México durante el periodo de octubre 2006 a octubre 2007.



## **DISCUSION.**

La infección por CMV es reconocida como la principal causa de infección congénita en humanos con una incidencia entre el 0,2 a 2,4 % y la seroprevalencia de anticuerpos contra CMV en mujeres gestantes oscila entre 83 y 100 % con los valores más altos en los países subdesarrollados (10).

No se han demostraron diferencias significativas entre el estado socioeconómico materno y la seropositividad por CMV a diferencia de otros estudios en los que se ha encontrado que la seroprevalencia es mayor en poblaciones con nivel socioeconómico bajo (11).

Inicialmente se había propuesto que la infección sintomática por CMV casi siempre ocurría posterior a la primoinfección materna, sin embargo en los resultados de Boppana et al (11) se ha demostrado la presencia de infección congénita sintomática por CMV en hijos de madres con infección recurrente por CMV.

Actualmente el diagnóstico de CMV congénito se realiza a través de la detección de virus en la orina o saliva de los neonatos dentro de las primeras 2 semanas de vida, ya que la excreción posterior a estos días podría ser secundaria a una infección posnatal.

El método diagnóstico ideal es el cultivo viral, sin embargo, cada día se utiliza con mayor frecuencia la PCR, a través de la amplificación del ADN viral, resultando un método muy sensible; Demmler et al , encontraron un 93 % sensibilidad y un 100 % especificidad al evaluar muestras de orina de recién nacidos con infección congénita por CMV, mientras que Warren et al , encontraron un 89 % sensibilidad y un 95 % especificidad al comparar este método con el cultivo viral estándar y las técnicas de cultivo viral rápido en infantes infectado con CMV (12) .

Aproximadamente el 10-15 % de los niños con infección congénita por CMV presentan síntomas al nacimiento, y la sordera sensorineural es la secuela más frecuente sin embargo en este estudio no se reporta en el expediente clínico ningún caso de sordera neurosensorial.

De los datos obtenidos en este trabajo se concluye que la infección por Citomegalovirus en la población pediátrica del servicio de Pediatría del Hospital General de México ocupa un importante porcentaje (14 %) del total de la consulta Infectológica Pediátrica en esta unidad.(Fig.2). Lo cual es un importante valor para considerar mejorar técnicas de diagnóstico para esta entidad viral.

De este total de casos de CMV se obtiene que el grupo etáreo más afectado es el que se encuentra entre los 2 y 5 años (43%),(Fig.1./ Tabla 1) con predominio del sexo femenino (55%)(Fig.3).

De las causas de Hospitalización el CMV ocupa solo el 0.66% del total de ingresos al área de Especialidades (Tabla 2 , Fig.4.), lo que demuestra que el CMV no es en sí una causa de enfermedad que requiera manejo intrahospitalario sino que requiere diagnóstico y tratamiento oportuno para limitar las secuelas causadas por esta infección. De las hospitalizaciones secundarias a infección por CMV el 100% fueron del sexo femenino con edades dentro del grupo de menores de 1 año.

De los expedientes de pacientes hospitalizados y manejados por consulta externa se determina que el signo más frecuentemente encontrado es la hepatoesplenomegalia (83%) seguido de la ictericia (58%). Y el síntoma más frecuentemente reportado es el malestar general (41%) sin embargo recordemos que la mayor parte de nuestros pacientes estudiados se encontraban en el grupo de menores de 5 años lo que dificulta el reporte verbal de la sintomatología.

El método utilizado para el diagnóstico en todos los casos fue la realización del perfil TORCH, con solo 7 casos de confirmación diagnóstica 3 por PCR en orina y 4 por antigenemia. (Tabla 4/Fig.6.).

En ningún caso se reporta realización de pruebas de diagnóstico en las madres de estos pacientes para dilucidar mecanismo de transmisión sin embargo por el grupo de edad podríamos suponer que se trata de infección perinatal.

El tratamiento iniciado en cada uno de los casos estudiados fue a base de ganciclovir.

## **CONCLUSIONES.**

La infección por Citomegalovirus constituye un porcentaje significativo de causas infectológicas de atención médica en pacientes atendidos en la Consulta Externa de Infectología del Servicio de Pediatría del Hospital General de México.

El grupo de edades afectadas se encuentra entre los 2 y 5 años de edad con predominio del sexo femenino sobre el masculino.

Sin embargo, no es una de las principales causas de hospitalización ya que su manejo puede ser ambulatorio.

Los signos y síntomas más frecuentes no son patognomónicos de esta infección .

Los métodos diagnósticos utilizados son lo suficientemente sensibles y específicos para determinar exposición ante este virus sin embargo la confirmación diagnóstica y la actividad de la infección, no se puede realizar en esta unidad Hospitalaria ya que no se cuenta con los recursos necesarios, por lo que se tiene que recurrir al apoyo en otras unidades médicas o en laboratorios de diagnóstico particulares con la limitante del costo y el impacto económico en la familia del paciente. Lo que retrasa el diagnóstico oportuno, el tratamiento adecuado y por ende la mayor probabilidad de detener el desarrollo de secuelas permanentes.

Se necesita implementar métodos diagnósticos de enfermedad activa en esta unidad hospitalaria para realizar diagnóstico oportuno, otorgar tratamiento adecuado y limitar las secuelas que deja la infección por este virus en los pacientes atendidos en el Servicio de Pediatría del Hospital General de México.

## GLOSARIO DE TERMINOS.

**Alelo:** forma alternativa de un gen expresado en un locus único.

**Alo:** relativo a las diferencias antigénicas entre individuos de una misma especie.

**Aloantígenos:**..moléculas de histocompatibilidad extrañas (como en el aloinjerto).

**Análogo:** sustancia química idéntica a otra, excepto en un grupo funcional.

**Anticodon:**..tripleto de nucleótidos al final del asa del ARNt que forma pares de bases con el codon del ARN mensajero.

**Anticuerpos:**..proteínas globulares que aglutinan al antígeno. Poseen 2 sitios iguales para la fijación del antígeno. Se compone de 2 cadenas iguales livianas L de 220 aminoácidos, (Low -molecular weight- = bajo peso molecular) y 2 cadenas pesadas H de 440 aminoácidos, (High molecular weight = Alto peso molecular).

**Afinidad:**..Perfección de la unión entre el antígeno y el anticuerpo en un sitio determinado.

**Avidez:**..Es el potencial de unión de todos los sitios de anclaje de un anticuerpo.

**Fab:**..Cuando la molécula se desdobra con papaína. se producen 2 fragmentos Fab, cada uno tiene un sitio de unión al antígeno.

**Fc:**..Cuando la molécula se desdobra con papaína. se produce 1 fragmento Fc. (Fast crystalization)

**Anticuerpos monoclonales:** sustancias homogéneas con acción sobre un solo determinante antigénico (epitopo: epi=sobre topo=lugar), producidos por un clon celular.

CD..Cúmulos de **D**iferenciación = **C**lusters of **D**ifferentiation. = agrupación de las actividades de los anticuerpos monoclonales para el estudio de la superficie de los linfocitos T

**Apoenzima:** Proteína de un enzima que requiere un cofactor para ejercer su función.

**Atenuador:** parte del nucleótido que regula la acción de la polimerasa ARN y la transcripción del gen estructural. Se sitúa entre el promotor y el gen estructural.

**Basófilos:**..Producen y almacenan: histamina, factor quimiotáctico eosinófilo anafiláctico, y otras sustancias. Su función aparente es la hipersensibilidad rápida, como el asma alérgica. La reagina IgE se une fácilmente a la membrana y si un antígeno específico se aglutina a este complejo se libera histamina, heparina y otros mediadores. También tienen un rol en las alergias por contacto.

**Células B:**..linfocitos dependientes de la médula ósea.(**B**one Marrow), precursoras de las células plasmáticas, sintetizan y liberan inmunoglobulinas.

**Células cooperadoras:** basófilos, eosinófilos y mastocitos.

**Células dendríticas:** Mononucleares. No tiene receptores Fc, excepto cuando están en los folículos linfoides. Tienen elevadas cantidades de antígeno HLA-DR. Función probable: presentar el antígeno a las células linfoides. Presentes en mucosas, piel y nódulos linfoides.

**Células de Kupffer:** leucocito mononuclear producido en la médula ósea, fagocítico, fijo en el tejido hepático. Tienen receptores Fc

**Células NK:** destructoras naturales = *Natural Killers*, muy eficaces para controlar las neoplasias, y actividad restringida a los complejos CHM.

**Células K:** Células destructoras (K=killer) activadas por linfocinas (IL-2)

**Células plasmáticas:** linfocitos muy diferenciados, sintetizan grandes cantidades de inmunoglobinas.

**Células T:** linfocitos dependientes del Timo, responsables de la inmunidad celular.

**CHM:** Complejo de **H**istocompatibilidad **M**ayor, localizado en el brazo corto del cromosoma 6

**CITOCINAS:** sustancias muy parecidas a las linfocinas producidas por células mesenquimatosas.

Interleucinas: son proteínas que estimulan la proliferación y actividad secretora de inmunoglobulinas de las células B

1. IL-1 Interleucina 1, producida por los macrófagos y mediada por calcio. Induce el crecimiento y actividad de las células B y de los Timocitos. Estimula la expresión de receptores IL-2 (IL-2R) de alta afinidad en los linfocitos T, y la síntesis y producción de interleucina 2. Los receptores IL-1 están en la superficie de los linfocitos y de gran parte del resto de las células del cuerpo. La producción está inducida por numerosos factores y también por linfocitos T activados, por medio de la IL-1-IF. (IF=induction factor). Los efectos de la IL-1 son inhibidos por la PGE-2, producidos por los macrófagos en un fenómeno de autoregulación.
2. IL-2. Interleucina 2, es un mitógeno de los linfocitos T y de gran parte de los linfocitos B. La estimulación se inicia con la reacción de la IL-2 con la IL-2-Rha (ha = high affinity = alta afinidad), la cual ha sido a su vez estimulada por el IL-1.
3. IL-3. Interleucina 3, estimula el crecimiento de todas las células hematopoyéticas. Es producida tanto por linfocitos T activados como por las células hematopoyéticas activadas por virus ó por endotoxinas.
4. IL-4. Interleucina 4, producida por linfocitos T activados, estimula la creación y activación de nuevas células B y de los factores IL-2Rha y IL-4R. También induce el antígeno Ia en las células B quiescentes y ayuda en la producción de IgE.
5. IL-5. Interleucina 5, estimula la multiplicación y actividad secretora de las células B.

Interferón...Proteínas que aumentan la resistencia celular a la agresión viral. Es antagonista de las interleucinas. Induce la formación de anticuerpos y favorece la expresión de antígenos de clase I y II

1. IFN $\alpha$  Interferón, proteína derivadas de muchos genes, producida por los leucocitos (con exclusión de los linfocitos), refuerza la resistencia celular a la agresión vírica, favorece la expresión del antígeno de clase II y clase I, es factor de crecimiento de las células B y colabora con otras linfocinas. Aumenta la producción de anticuerpos.
2. IFN $\beta$  Interferón, proteína monogenética, que deriva de los fibroblastos y de las células del epitelio. Aumenta la producción de anticuerpos.
3. IFN $\gamma$  Interferón, proteína monogenética, producida por las células T activadas, es el más potente. Aumenta la expresión del antígeno de clase I y II, aumenta el número de receptores Fc en los macrófagos. Aumenta la producción de anticuerpos.

**Codominancia:** estado en que un gen expresa su característica en el heterocigoto de modo equivalente a su par. Los alelos del gen se expresan al mismo tiempo y de modo total en el heterocigoto.

**Codon:** es un triplete de nucleótidos adyacentes en la cadena de ARN mensajero, el cual codifica aminoácidos específicos para la síntesis de determinadas proteínas

**Configuración en *cis*:** dos loci mutantes de un gen se ordenan en el mismo homólogo.

**Configuración en *trans*:** dos loci mutantes de un gen se ordenan en homólogos opuestos.

**Complemento.....**es un complejo sistema de 25 proteínas de la sangre que actúan como mediadores en la inflamación. Son necesarias en la opsonización de partículas extrañas ó microorganismos y en algunos procesos citolíticos contra determinadas células ó virus encapsulados. El sistema puede activarse patológicamente y dar lugar a un daño celular en un territorio determinado. Las proteínas circulan como precursores inertes y su activación es un fenómeno en cascada muy exacto. Los agentes iniciadores suelen ser complejos antígeno-anticuerpo.

**Concatémero:** cadena lineal de subunidades unidas entre sí.

**Cromosomas homólogos:** ..cuando los dos miembros de un par de cromosomas tienen loci genéticos iguales, uno del padre y el otro de la madre.

**Desequilibrio de unión:** cuando dos alelos se hallan con una frecuencia mayor de lo esperado.

**EBV..**Epstein-Barr Virus, = VEB en español = Virus de Epstein Barr.

**Entrecruzamiento:** es el intercambio de segmentos entre cromosomas homólogos.

**Eosinófilos:** Son producidos en la médula ósea, y pueden aumentar su producción si las células progenitoras son estimuladas por la interleucina 5 segregada por los linfocitos T. Su nivel aumenta en las infestaciones por parásitos, en reacciones alérgicas, en el asma y en alguna patología del miocardio.

**Episoma:** elemento de material genético y de forma circular, suele hallarse en las bacterias y puede replicarse de modo independiente del control cromosómico bacteriano, ó formar parte de él y replicarse como parte del cromosoma

**Exón:** Parte del ADN de un gen que es traducido a proteínas.

**FNT:**...Factor Necrotizante Tumoral

**Gen:**...es la unidad de la herencia.

**Genotipo:** Es la constitución genética de un individuo.

**Fenotipo:** Son las características producidas por los genes que distinguen un individuo de otro.

**Heterocigótico:** Son los individuos que tienen diferentes alelos en el locus.

**Haplotipo:** Es un complejo de genes ligados, localizados en uno de los dos componentes del par de cromosomas homólogos. Haplotipos paternos: a y b haplotipos maternos: c y d

**HLA:** Antígeno Leucocitario Humano, *Human Leucocyte Antigen*, son parte integrante de la membrana celular.

**Homocigótico:** Individuos que tienen alelos idénticos en el locus.

**HTLV-1:** retrovirus asociado a la leucemia de células T. Endémico en el Caribe, Japón y Sur-este USA.

**Idiotipo:** especificidad de una sustancia.

**Inmunidad celular:** respuesta inmunitaria con ausencia de anticuerpos, se necesitan linfocitos activos.

**Inmunidad humoral:** respuesta inmunitaria caracterizada por la síntesis y liberación de anticuerpos.

### **Inmunoglobulinas**

**Inmunoglobulina A.** Puede ser un monómero de 4 cadenas como la IgG, ó un dímero, tal y como se halla en las secreciones (leche, lágrimas, saliva, moco cervical, etc) donde abunda el componente Ia2 de esta inmunoglobulina. esta

una avidéz elevada hacia los antígenos bacterianos. No cruza la placenta pero ayuda al recién nacido al estar en elevadas proporciones en el calostro.

**Inmunoglobulina D.** Se encuentran en las mucosas y en los linfocitos B del recién nacido. Son iguales a las IgM, pero se distinguen en una región, parece que su función es modular las células B, en todas sus propiedades.

**Inmunoglobulina E.** Es la menos frecuente y también la única que se une a la piel. Se une por su segmento Fc a los basófilos y mastocitos y la región Fab al alérgeno, desencadenando la liberación de diversas sustancias: leucotrienos e histamina, que a su vez facilitan el paso de líquidos al compartimento extravascular y contracción de la musculatura lisa. En los bronquios desencadena la respuesta asmática, en la mucosa nasal: rinitis. Es importante en la respuesta alérgica y en la respuesta de rechazo a los parásitos intestinales. No cruza la placenta.

**Inmunoglobulina G.....** Se segrega como respuesta secundaria de anticuerpos. Monómero de 4 cadenas. Su región Fc se une a los receptores específicos en la superficie celular, tanto de los fagocitos como en las bacterias. Activa también el primer componente del complemento desencadenando una reacción que destruye a la bacteria. Son las únicas que atraviesan la barrera placentaria y son las que se almacenan en el feto y lo protegen al nacer de la invasión bacteriana. Pasan también al espacio extravascular, donde neutralizan las toxinas bacterianas y se unen a las bacterias para facilitar su fagocitosis. Pueden unirse a células neoplásicas, marcándolas y facilitando su destrucción por células K específicas.

**Inmunoglobulina M.....** Se segrega como respuesta primaria de anticuerpos a una agresión bacteriana. Es un pentámero y cada parte tiene 4 cadenas. Es una glucoproteína que posee 10 sitios para aglutinar al antígeno, debido a su gran peso molecular, no cruza la placenta y su presencia se limita al espacio vascular. Es la forma arcaica de las inmunoglobulinas.

**Isotipo:**..producción de una sola clase de sustancia

**Kilobase:** = mil nucleótidos. Abreviado kb

**Leucoaglutininas:**..anticuerpos antileucocitarios.

**Linfocinas:** glucoproteínas hidrosolubles, inmunomoduladoras, tienen una vida breve y se inactivan por la proteasas del suero.

**Linfocitos:**..Células básicas de la inmunidad adquirida.

**Locus:**..Es la posición relativa del gen en el cromosoma.

**Macrófago:**..leucocito mononuclear producido en la médula ósea, fagocítico, fijo en un tejido, tienen receptores Fc

**Mitógeno:**....sustancia que induce la mitosis.

**Monocitos:** leucocito mononuclear producido en la médula ósea, fagocítico, en tránsito por sangre periférica. Tienen receptores Fc. Los monocitos con los macrófagos componen el sistema mononuclear fagocítico del sistema reticuloendotelial. Según el estímulo pueden funcionar como células citotóxicas.

**Oncogén:** gen que estimula la reproducción celular.

**Operón:** unidad genética formada por varios genes estructurales y por un gen operador que supervisa la actividad de los genes estructurales.

**Opsoninas:** anticuerpos que recubren los antígenos extraños y son reconocidos por los macrófagos.

**Plásmido:** ADN de forma circular, situada fuera del cromosoma, a veces porta información genética y se replica de modo independiente.

**Polimorfismo:** son dos ó mas fenotipos distintos comunes mantenidos en una determinada población.

**Promotor:** región nucleotídica con acción reguladora y a la que se une la ARN polimerasa antes de empezar la transcripción.

**Recombinación:** redistribución de genes, así el gameto tiene genes del padre y de la madre.

**Represor:** proteína que bloquea la transcripción de un gen al fundirse con la secuencia reguladora del gen.

**Traducción:** formación de una secuencia de aminoácidos a partir de una secuencia de bases de una molécula de ARNm.

**Transcripción:** transferencia de la información genética del ADN por medio de la síntesis de una copia de ARN de una plantilla de ADN.

**Trasnlocación:** transferencia de un fragmento de un cromosoma a otro, y también el desplazamiento del ARNm por el ribosoma durante la traducción.

## ANEXOS

### Clasificación actual de los mas importantes virus de importancia médica.

VIRUS ADN			
Familia	Género	Ejemplo	Comentario
<b>Herpesviridae</b>	<b>Alphaherpesvirinae</b>	Herpes simplex virus type 1 ( <i>aka</i>	Encefalitis, estomatitis aguda, llaga labial del
		Herpes simplex virus tipo 2 ( <i>aka</i>	Herpes genital, encefalitis
		Varicella zoster virus ( <i>aka HHV-3</i> )	Varicela, Herpes Zóster
	<b>Gammaherpesvirinae</b>	Epstein Barr virus ( <i>aka HHV-4</i> )	Mononucleosis hepatitis, tumores (BL,
		Sarcoma de Kaposi, asociado	Probablemente: tumores, inc. Sarcoma
	<b>Betaherpesvirinae</b>	Cytomegalovirus Humano ( <i>aka</i>	Mononucleosis, hepatitis, pneumonitis,
		Human herpesvirus 6	Roseola ( <i>aka</i> E. subitum), pneumonitis
		Human herpesvirus 7	Algunos casos de reseola?
<b>Adenoviridae</b>	<b>Mastadenovirus</b>	Adenovirus Humano	49 serotipos (especies); infecciones
<b>Papovaviridae</b>	<b>Papillomavirus</b>	Papillomavirus Humano	70 especies; verrugas y tumores
	<b>Polyoma-virus</b>	JC, BK viruses	usualmente poco graves; JC causa PML
<b>Hepadnaviridae</b>	<b>Hepadna-virus</b>	Virus de la	Hepatitis (crónica), cirrosis, tumores
<b>Poxviridae</b>	<b>Orthopox-virus</b>	Vaccinia virus	Virus de la vacuna de la viruela
		Monkeypox virus	Enfermedad como la viruela, zoonosis muy
	<b>Parapox-virus</b>	Orf virus	Lesiones dérmicas ("pocks")

	<b>Parapox-virus</b>	Orf virus	Lesiones dérmicas ("pocks")
<b>Parvoviridae</b>	<b>Parvo-virus</b>	B19 parvovirus	Exantema. infecciosa. (5ª enfermedad), crisis aplástica, pérdida fetal.
	<b>Dependo-virus</b>	Virus Adeno-asociado	Util para terapia génica; se integra en el cromosoma
<b>VIRUS ARN</b>			
<b>Picornaviridae</b>	<b>Entero-virus</b>	Polioviruses	3 tipos; meningitis aséptica, poliomielitis paralítica
		Echoviruses	32 tipos; Aseptic meningitis, rashes
		Coxsachieviruses	29 types; meningitis aséptica, miopericarditis
	<b>Hepato-virus</b>	Virus de la Hepatitis A	Hepatitis aguda (propagación fecal-oral)
	<b>Rhino-virus</b>	Human rhinoviruses	115 tipos; Resfriado común
<b>Caliciviridae</b>	<b>Calici-virus</b>	Norwalk virus	Enfermedad gastrointestinal.
	<b>Hepe-virus</b>	Virus de la Hepatitis E	Hepatitis aguda (propagación fecal-oral)
<b>Paramyxoviridae</b>	<b>Paramyxo-virus</b>	Parainfluenza viruses	4 tipos; Resfriado común, bronquiolitis, neumonía
	<b>Rubula-virus</b>	Virus de las Paperas	Paperas: parotitis, meningitis aséptica (raro: orquitis, encefalitis)
	<b>Morbilli-virus</b>	Virus del sarampión	Sarampión: fiebre, exantema (raro: encefalitis, SSPE)
	<b>Pneumo-virus</b>	Virus Sincitial respiratorio	Resfriado común(adultos), bronquiolitis, neumonia (niños)
<b>Orthomyxoviridae</b>	<b>Influenza-virus A</b>	Influenza virus A	Flu: fiebre, mialgias, malestar general, tos, neumonía
	<b>Influenza-virus B</b>	Influenza virus B	Flu: fiebre, mialgias, malestar general, tos, neumonía
		Virus de la	Rabia: incubación larga

		Rabies	y después enfermedad del SNC y muerte.
<b>Filoviridae</b>	<b>Filo-virus</b>	Virus de Ebola and Marburg	Fiebre hemorrágica, muerte
<b>Bornaviridae</b>	<b>Borna-virus</b>	Borna disease virus	No muy claro; relacionado con enfermedades tipo: esquizofrenia en algunos animales.
<b>Retroviridae</b>	<b>Onco-virinae</b>	Human T-lymphotropic virus type-1	Leucemia de células T del adulto. (ATL), paraparesia espástica tropical (TSP)
	<b>Spuma-virinae</b>	Human foamy viruses	No se conoce patología
	<b>Lenti-virinae</b>	Virus type 1 y 2 de la inmunodeficiencia humana	SIDA, enfermedad del SNC
<b>Togaviridae</b>	<b>Rubi-virus</b>	Virus de la Rubéola	Exantema; malformaciones congénitas.
	<b>Alpha-virus</b>	Virus de la Encefalitis equina (WEE, EEE, VEE)	Transmitida por mosquitos, encephalitis
<b>Flaviviridae</b>	<b>Flavi-virus</b>	Virus de la Fiebre Amarilla	Mosquito-born; fever, hepatitis (yellow fever!)
		Virus del Dengue	Transmitida por mosquitos; hemorrhagic fever
		Virus de la Encefalitis de San Luis	Transmitida por mosquitos; encephalitis
	<b>Hepaci-virus</b>	Virus de la Hepatitis C	Hepatitis (con frecuencia: crónica), cáncer hepático
<b>Reoviridae</b>	<b>Rota-virus</b>	Rotaviruses Humano	6 tipos; Diarrea
	<b>Colti-virus</b>	Virus de la Fiebre de Garrapatas de Colorado	Transmitido por garrapatas; fiebre
	<b>Ortho-reovirus</b>	Reoviruses Humanos	Enfermedad leve

<b>Bunyaviridae</b>	<b>Hanta-virus</b>	Síndrome Pulmonar por Hantavirus	Propagado por roedores; enfermedad pulmonar (puede ser letal, Ej brote de las "4 esquinas")
		Hantaan virus	Propagado por roedores;; fiebre hemorrágica con síndrome renal.
	<b>Phlebo-virus</b>		

## **BIBLIOGRAFIA.**

1. Gandhi M, Khanna R. Human cytomegalovirus: Clinical Aspects, Immune Regulation, and Emerging Treatments. *Lancet Infect Dis.* 2004; 4: 725-38
2. DIAZ MARTINEZ, Ana Gloria, VALDES ABREU, Manuela de la Caridad y RESIK AGUIRRE, Sonia. Infecciones por citomegalovirus. *Rev Cubana Med Gen Integr,* mayo-jun. 1998, vol.14, no.3, p.270-278. ISSN 0864-2125.
3. Reyes ,H Navarro, P. Enfermedades Infecciosas Virales 1990.
4. Stagno S, Brito W. Cytomegalovirus Infections. En: Remington J, Klein J. Infections Diseases of the Fetus and Newborn Infant. Sixth Edition. ELSEVIER saunders. 2006. p 739-782
5. Griffiths P. Cytomegalovirus. En: Zuckerman A, Banatvala J, Pattison J. Principles and practice Clinical Virology. Fourth Edition. Jhon Wiley & Sons Ltd. 2000. p 97-116.
6. Abarca K, Vial P, y cols. Seroprevalencia de citomegalovirus y Toxoplasma gondii en población sana menor de 30 años en Santiago de Chile. *Rev Med Chile* 1997;125:531-538.
7. Luchsinger V, Suárez M, Schultz R, y cols. Incidencia de infección congénita por citomegalovirus en recién nacidos de distinta condición socioeconómica. *Rev Med Chile* 1996; 124:403-408.
8. Vial P, Torres-Pereyra J, Stagno S. y cols: Estudio serológico para citomegalovirus, Herpes simplex, rubéola, hepatitis B y Toxoplasma gondii en dos poblaciones de gestantes en Santiago, Chile. *Bol Sanit Panam* 1985; 99:528.

9. Kovacs A, Schluchter M, Easley K, Demmler G, Shearer W, La Russa P, et al. Cytomegalovirus infection and HIV-1 disease progression in infants born to HIV-1 infected women. *N Engl J Med* 1999;341(2):77-84.
10. Yamamoto A, Mussi-Pinhata M, Gómez P, Moraes L, Jorge S. Congenital cytomegalovirus infection in preterm and full-term newborn infants from a population with a high seroprevalence rate. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:188-92.
11. Pass RF. Cytomegalovirus infection. *Pediatr Rev*. 2002;23: 163-70
12. Boppana S, Fowler D, Britt W, Stagno S, Pass R. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants born to mothers with preexisting immunity to cytomegalovirus. *Pediatrics*. 1999;104:55-60
13. Ross SA, Boppana SB. Congenital cytomegalovirus infection: Outcome and diagnosis. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2005;16:44-9. [
14. Adler S, Starr S, Plotkin S, Hempfing S, Buis J, Manning M, Best A. Immunity induced by primary human Cytomegalovirus infection against secondary infection among women of childbearing age. *J Infect Dis*: 1995: (171) 26-32.
15. ALFARO-BOURROUET, Wilbert. Vacunas para Citomegalovirus. *Acta pediátr. costarric*, abr. 1999, vol.13, no.2, p.68-70. ISSN 1409-0090.
16. [Villalba Magdaleno José D' Artagnan](#), [Valdés Espinosa Ramón Arturo](#). Las citocinas en la patogénesis por citomegalovirus *Rev Biomed* 2000; 11(4) : 293-300.
17. [Trinidad Ureña Hornos](#), [R. Cabrerizo de Diago](#), [R. Rubio Rubio](#), [J. López Pisón](#), [A. Sans](#), [José Luis Peña Segura](#), [M. Omeñaca-Teres](#) . *Revista de neurología*, Vol. 40, Nº. 12, 2005 , pags. 733-735
18. Strippoli GF, Hodson EM, Jones CJ, Craig JC. Tratamiento de la viremia por citomegalovirus para la prevención de la enfermedad por citomegalovirus en los receptores de trasplante de órgano sólido (Revisión Cochrane traducida).

19. Tanabe K, et al. Comparative study of cytomegalovirus (CMV) antigenemia assay, Polymerase chain reaction, serology, and shell vial assay in the early diagnosis and monitoring of CMV infection after renal transplantation. *Transplantation* 1997; 64: 1721-25.
20. Boeckh M, Boivin G. Quantitation of cytomegalovirus: methodologic aspects and clinical applications. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11:533-554.
21. María Dolores Folgueira López . INFECCION DEL SNC POR CMV HUMANO. Servicio de Microbiología, Hospital Doce de Octubre, Madrid, 2006.
22. GABRIELA ECHÁNIZ-AVILÉS, et. al. PREVALENCIA DE ANTICUERPOS CONTRA CITOMEGALOVIRUS EN MUJERES EN EDAD REPRODUCTIVA. *Salud Pública Méx* 1993; Vol. 35(1):20-26
23. GARCIA, Elena Noris, ISIDRON MARCELO, Guillermo, DORTA-CONTRERAS, Alberto J *et al.* Neuroinmunología de la meningoencefalitis por citomegalovirus en pacientes inmunocompetentes. *Rev cubana med*, oct.-dic. 2006, vol.45, no4
24. Gonzalez C. A.; Distéfano A. L.; Pardón F.; Alonso M. A. Serv. Virosis congénitas, perinatales y transmisión sexual. Dto. de virus. Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas (INEI) "Dr. Carlos G. Malbrán" Detección del DNA de Citomegalovirus en la tarjeta de control neonatal: diferenciación de la infección congénita y perinatal.
25. Ochoa C, Orejón de Luna G. La existencia en la gestante de inmunidad previa a citomegalovirus, no evita la infección congénita, encontrándose hipoacusia, tanto en los casos sintomáticos como asintomáticos, con igual frecuencia que en las infecciones primarias, aunque de menor gravedad. *Evid Pediatr.* 2006; 2: 48
26. Camilo Zurita. Et,al, PREVALENCIA DE IGG E IGM PARA CITOMEGALOVIRUS EN LAS MADRES Y RECIEN NACIDOS. *Revista Ecuatoriana de Pediatría* pag 5-7.

27. Rizzi MC, et. al. Infeccion activa por citomegalovirus en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Revista Medica Uruguay 1991 vol 7 , 115-120
28. Gonzalez S et.al. INFECTOLOGIA NEONATAL . Edit McGraw-Hill 2ª edición pags 128 a 137.
29. Gonzalez S, et.al. INFECTOLOGIA PEDIATRICA. Edit McGraw-Hill 7ª edición pags 525-534.