



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Posgrado

**TAMIZAJE SEROLÓGICO PARA CITOMEGALOVIRUS EN
NEONATOS INGRESADOS A LA SALA DE CUIDADOS
INTENSIVOS DEL HOSPITAL PARA EL NIÑO POBLANO EN
UN PERIODO DE 1 AÑO**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD DE:**

N E O N A T O L O G I A

PRESENTA :

Dra. Jaqueline Cortés Luchi
DIRECTOR DE TESIS

Dra. Elvia Patricia Concha González
Dra. María Lucía Pérez Ricárdez
ASESORAS EXPERTAS

M. C. Froylán Eduardo Hernández Lara González
ASESOR METODOLOGICO

H. PUEBLA, PUEBLA JULIO 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS:

- A Dios por iluminar mi camino, por no abandonarme nunca en los momentos más difíciles de este largo andar; por darme salud y amor para lograr mi objetivo sin perderme.
- A mis padres por darme la vida, por ser mi más grande motivación, por depositar su confianza y su inmenso amor, con la única intención de verme realizada.
- A mis hermanas y mi hermano que con todo su amor, ven en mí un ejemplo, y son mi apoyo y motivación.
- A Brian por toda su comprensión, compañía incondicional y amor; sobre todo en esos momentos difíciles y que a su lado fueron más llevaderos.
- A mis asesores Dr. Froy, Dra. Luci y Dra. Paty por su tiempo, paciencia, enseñanzas, empeño, dedicación y cariño con la única intención de ser mi guía para lograr mis objetivos.
- A mis pacientes siendo el mayor motivo a mi lucha y superación continua.
- A mis profesores expertos por toda su comprensión y enseñanzas.

INDICE

I.	INTRODUCCIÓN	4
II.	ANTECEDENTES GENERALES	5
III.	ANTECEDENTES ESPECÍFICOS	17
IV.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	26
V.	JUSTIFICACIÓN	27
VI.	OBJETIVOS	29
VII.	MATERIALES Y MÉTODOS	30
VIII.	CRITERIOS DE SELECCIÓN	31
IX.	VARIABLES E INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN	32
X.	RECURSOS HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS	34
XI.	BIOÉTICA	34
XII.	CRONOGRAMA DE TRABAJO	35
XIII.	RESULTADOS	36
XIV.	DISCUSIÓN	40
XV.	CONCLUSIÓN	43
XVI.	APORTACIONES A LA UCIN	44
XVII.	BIBLIOGRAFÍA	45

I.- INTRODUCCIÓN

Muchos resultados adversos fetales y neonatales se han evitado desde la introducción de la detección materna de enfermedades infecciosas durante el embarazo y desde la institución de rutina de la vacunación universal contra la rubeola en edad reproductiva y misma que fue incluida desde el 2003, y desde una perspectiva integral de maximizar la eficacia de los programas de vacunación, la Región Europea de la Organización Mundial de la Salud (OMS), acordó un plan estratégico para eliminarlo.

En contraste, la infección por citomegalovirus (CMV) sigue siendo ampliamente ignorada tanto en los países desarrollados como en los que se encuentran en desarrollo. Esto sucede a pesar de que el CMV congénito es ahora la principal causa infecciosa de pérdida auditiva neurosensorial y las anomalías del desarrollo neurológico en los recién nacidos en los países desarrollados y en aquellos que están en desarrollo es la causa de malformaciones graves. La prevalencia de CMV congénito en países desarrollados ha sido reportada como 0.2% a 2% (promedio 0.6%) de los embarazos.

Muchos factores contribuyen a la morbilidad congénita por CMV, incluyendo la escasa conciencia de los clínicos y padres sobre la infección durante el embarazo, los bajos niveles de pruebas de rutina de los recién nacidos en riesgo, la ausencia de programas de detección materna o neonatal, la limitada eficacia y toxicidad de los tratamientos actuales y la ausencia de vacunas con licencia. En parte debido a estas limitaciones, el CMV congénito y las medidas preventivas para la adquisición de CMV durante el embarazo no se discuten de forma rutinaria o sistemática con las mujeres embarazadas o mujeres que intentan la concepción. Sin embargo con la evidencia de la eficacia de las acciones preventivas, la eficacia de la intervención temprana para los niños con pérdida auditiva neurosensorial, los tratamientos antivirales y la disponibilidad reciente de vacunas candidatas para mujeres embarazadas y recién nacidos, existe un creciente consenso de que los Pediatras

Neonatólogo deben prestar mas atención a esta infección así como los investigadores y comunidades.

En algunos estados de Estados Unidos se ha legislado acerca de la educación sobre CMV como parte de la atención prenatal de rutina y para mejorar la atención clínica de los recién nacidos y se convocó un grupo internacional el 19 de abril de 2015 donde se desarrollaron recomendaciones sobre el cribado a mujeres embarazadas y en su defecto recién nacidos para ser examinados a manera de tamizaje y así diagnosticar la infección, también se habló sobre métodos de diagnóstico y las recomendaciones terapéuticas.

II.- ANTECEDENTES GENERALES

El CMV es la causa mas común de infección congénita en Estados Unidos y Europa (Amir J, 2010). Del 10 al 20% de los pacientes que sufren infección tendrán secuelas neurológicas sensoriales, disminución o pérdida de la audición, alteraciones oculares y deterioro en las funciones motoras y cognitivas.²

La infección congénita por CMV es una causa conocida de morbilidad y mortalidad perinatal. El CMV también puede ser transmitido al recién nacido al pasar por el canal de parto, o a través de la leche materna, las transfusiones sanguíneas u otras fuentes. La infección adquirida casi nunca se asocia a enfermedad significativa en el recién nacido a término, porque suele resultar de una reactivación materna, y el niño nace con anticuerpos protectores adquiridos pasivamente. En cambio, los recién nacidos prematuros de muy bajo peso tienen un sistema inmunitario inmaduro y nacen antes de la transferencia de las inmunoglobulinas maternas, la cual ocurre principalmente después de las 28 semanas de gestación. Estos niños son susceptibles a la infección posnatal por CMV, que pueden tener un curso sintomático, en ocasiones grave.⁵

Citomegalovirus es un virus DNA de doble cadena que pertenece a la familia herpes virus. La infección en humanos es un balance que se mantiene entre el sistema inmune y la replicación viral en la que permanece en virus latente en leucocitos y otras células epiteliales del hospedero.

La enfermedad es variable en las personas infectadas por CMV y va desde la ausencia de enfermedad hasta el Síndrome Congénito que puede ser mortal, pasando por el síndrome de la mononucleosis infecciosa. Los inmunocomprometidos como los neonatos, las embarazadas y pacientes con trasplante de órganos sólidos o medula ósea son más susceptibles de presentar la enfermedad por CMV.¹⁻²

Existen tres formas de adquirir una infección activa por CMV: a) infección primaria, que ocurre cuando el virus entra por primera vez al organismo; b) infección endógena en individuos CMV positivos que presentan reactivación después de un periodo de latencia, y c) reinfección exógena por una cepa diferente en individuos previamente infectados.⁸

La posibilidad de seroconversión durante el embarazo es aproximadamente de 2% a 2.5%. Aunque la edad gestacional no influye en el riesgo de la transmisión uterina, las consecuencias son peores cuando la infección se presenta antes de las 20 semanas de gestación. A diferencia de la rubeola, el CMV es un virus que no afecta la organogénesis, sin embargo, produce graves daños cerebrales, hepáticos oculares y auditivos.⁵

El 90% de los individuos con infección congénita son asintomáticos al nacimiento, 5-17% desarrollan síntomas como pérdida auditiva neurosensorial, coriorretinitis o déficit neurológico que pueden manifestarse desde los primeros 2 días de vida. Del 10% de los recién nacidos sintomáticos, el 20% muere y el 80% de los sobrevivientes pueden desarrollar secuelas neurológicas importantes.⁵

Una tercera parte de las infecciones congénitas cursan con prematuridad y la mitad de los niños son pequeños para la edad gestacional, por lo que la

búsqueda sistemática de CMV en orina o sangre de estos recién nacidos (principalmente e menores de 32 semanas de gestación y 1500 g de peso) permite la distinción posterior con las infecciones perinatales transmitidas por leche materna o por aspiración de secreciones vaginales durante el parto.⁷

Cuando se sospecha de enfermedad congénita sintomática por CMV, los signos y síntomas que deben investigarse incluyen: exantema, petequias, retraso en el crecimiento intrauterino, microcefalia, hepatoesplenomegalia e ictericia. En los estudios de laboratorio buscar intencionadamente daño hepático y reticuloendotelial, con hiperbilirrubinemia conjugada y transaminasas elevadas; a largo plazo, casi la mitad de este grupo de pacientes pueden mostrar alteraciones en el sistema nervioso central, hipoacusia, dificultades para el aprendizaje, microcefalia y en raras ocasiones disminución de la agudeza visual.⁷

La infección posnatal por CMV puede producirse por contacto con secreciones del tracto genital materno durante el parto, por alimentación con leche materna, transfusiones sanguíneas o a través de líquidos biológicos de pacientes infectados que excretan el virus, especialmente orina y saliva. Un 5% a 10 % de las embarazadas seropositivas excretan CMV en el tracto genital al nacimiento, y entre un 25% a 55% de los neonatos expuestos se infectan. Alrededor del 1% de los recién nacidos y entre el 5% a 10% de los lactantes eliminan CMV en orina, y hasta el 10% de los recién nacidos prematuros lo eliminan durante más de un mes.⁷

La infección por CMV adquirida por transfusión de sangre infectada puede producir importantes complicaciones en prematuros. El riesgo de infección por esta vía está directamente relacionado al número de transfusiones sanguíneas y el número de donantes.

La mayoría de las infecciones adquiridas en neonatos o lactantes tiene un curso asintomático, sin embargo, en el recién nacido prematuro, que tiene menor cantidad de anticuerpos transferidos, tiene mayor riesgo de presentar

síntomas. Las principales manifestaciones consisten en neumonitis, hepatitis, enteritis y menos frecuentemente linfadenopatía y meningitis aséptica.

La infección primaria por CMV después de la etapa perinatal y en adultos jóvenes puede manifestarse como síndrome de mononucleosis con fiebre, linfadenopatía y linfocitosis relativa.

CITOMEGALOVIRUS NEONATAL

Dentro de las infecciones que constituyen el complejo TORCH, la más frecuente es la ocasionada por el CMV, esta tiene la particularidad de dañar múltiples órganos y principalmente al sistema nervioso central. Como consecuencia afecta al neurodesarrollo y es causa de una elevada mortalidad, que puede llegar a ser de 20-30%. Cuando existe seropositividad a la prueba TORCH, pero la enfermedad es asintomática, 10-15% de los niños afectados desarrollan secuelas en los primeros dos años de vida. Esta forma silenciosa de presentación clínica es más frecuente que la enfermedad clínica.⁸

Desde el punto de vista neurológico se caracteriza por las siguientes manifestaciones: microcefalia, hipoacusia, trastornos motores, retardo mental y convulsiones. La infección congénita no siempre es reconocible por los médicos que establecen el primer contacto con estos pacientes, sobre todo porque las manifestaciones pueden variar de acuerdo a la edad en que los niños son vistos por primera vez.⁸

El hecho de que la embarazada haya presentado durante la gestación una amenaza de aborto o bien un síndrome parecido a mononucleosis, o que al nacer el neonato sea prematuro o de peso bajo, con microcefalia, ictericia, hepatoesplenomegalia, o sepsis sin germen aislado pueden ser datos orientadores para pensar en el diagnóstico de infección congénita por CMV. En edades posteriores las alteraciones en el neurodesarrollo, en lo relativo a las habilidades motoras, del lenguaje (por hipoacusia) y las convulsiones, permiten

sospechar la enfermedad. Por todo esto, el diagnóstico suele ser difícil y el abordaje multidisciplinario se difiere con frecuencia.⁹

Transfusiones. La infección por CMV adquirida por la transfusión de sangre infectada puede producir importantes complicaciones en prematuros. El riesgo de infección es más elevado cuanto mayor son el número de unidades de sangre transfundidas y el número de donantes. Las unidades neonatales y los bancos de sangre utilizan diferentes estrategias preventivas, como los filtros de leucocitos, los hemoderivados de donante CMV negativo y las políticas de reducción del número de transfusiones y donantes. El uso de sangre leucodeplecionada (<10⁶ leucocitos/bolsa) es una medida efectiva en la prevención de la infección por CMV en RN de muy bajo peso. La leucodepleción universal de los componentes sanguíneos está recomendada por el Comité Científico para la Seguridad Transfusional y es una práctica habitual en países Europeos como Italia⁸, por lo que el riesgo de infección adquirida por hemoderivados es en la actualidad muy bajo. No obstante, aunque no hay estudios en recién nacidos que comparen la transfusión de sangre CMV-negativa frente a leucoreducida, en adultos sometidos a trasplante de médula ósea la sangre seronegativa se ha mostrado algo superior a la leucodeplecionada en la prevención de la infección por CMV. Por ello algunos expertos recomiendan la transfusión de hemoderivados CMV-negativos en los recién nacidos más pequeños y vulnerables (<1.000 g). Como ocurre en países Europeos como Italia⁸

Fuente materna. El recién nacido puede infectarse por exposición al CMV presente en el tracto genital o la leche de la madre. Un 5-10% de las embarazadas seropositivas excretan CMV en el tracto genital al nacimiento, y entre un 25-55% de los neonatos expuestos se infectan. Sin embargo, esta no es la principal vía de infección adquirida en el recién nacido.⁵

La transmisión posnatal de CMV por medio de la leche materna varía en distintas poblaciones según la seroprevalencia entre las mujeres en edad fértil y los patrones de lactancia. La tasa de virolactia (aislamiento en la leche del

virus por cultivo en fibroblastos) en mujeres CMV-seropositivas oscila entre el 13-85% y la proporción es aún mayor (20-97%) cuando se emplea la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la detección del ADN de CMV (DNA-lactia). En el amplio estudio realizado en Alemania por Hamprecht et al, la tasa de virolactia en madres seropositivas fue del 76%, mientras que se observó DNA-lactia en el 96%. El mecanismo de excreción de CMV en la leche es desconocido, y en las madres excretoras, el virus habitualmente se detecta solo en la leche y no en orina ni en saliva; los estudios serológicos muestran anticuerpos IgG y ausencia de anticuerpos IgM. Así, la reactivación parece tener lugar en la propia glándula mamaria. El ADN del virus puede ser detectable en el calostro en muy pequeñas cantidades, aunque en la mayor parte de casos se positiviza hacia las 2 semanas posparto. El número de copias aumenta y alcanza el pico entre las 4-8 semanas. Posteriormente, la carga viral se reduce, hasta desaparecer entre las 9-12 semanas posparto.⁵

En los estudios más recientes, la tasa de transmisión en RN prematuros expuestos a leche materna CMV-positiva oscila entre el 5-50%. En el mencionado estudio alemán, la transmisión de CMV ocurrió en el 38% de los RN de madres con DNA-lactia, de los cuales el 48% presentaron infecciones sintomáticas⁴. No todos los estudios han mostrado tasas tan elevadas de transmisión. Por ejemplo, en un estudio realizado en Japón, la transmisión sucedió en el 10% de los niños expuestos, y ninguno fue sintomático. Las diferentes tasas de transmisión parecen deberse en parte a variaciones en las prácticas de alimentación, como el tratamiento de la leche materna⁴. No está claro por qué solo algunos de los recién nacidos expuestos a leche CMV-positiva se infectan. Entre los factores de riesgo para la transmisión parecen encontrarse la aparición precoz del virus en la leche⁴, la presencia de una DNA-lactia elevada y la excreción viral prolongada en la leche materna. Hamprecht y colaboradores observaron una edad media de positivización del CMV en la orina de los recién nacidos prematuros infectados posnatalmente de 47 días. Otros autores han encontrado periodos similares. Las infecciones

tempranas (anteriores al mes de edad) parecen ocurrir en recién nacidos más inmaduros y asociarse a un curso más grave.³

La congelación de la leche humana reduce los títulos de CMV y la infectividad en un 90-100%, dependiendo de la duración. La pasteurización Holder (a 62.5 grados centígrados durante 30 min) elimina el CMV, con el inconveniente de que altera las propiedades inmunológicas de la leche materna. Métodos de pasteurización rápida recientemente descritos parecen ser efectivos en eliminar el CMV, perturbando en menor grado las propiedades bioquímicas de la leche. Los estudios clínicos sobre la transmisión de CMV a través de la leche materna a recién nacidos pretérmino han evidenciado que la congelación de la leche para inactivar el CMV reduce la tasa de transmisión, pero no elimina completamente este riesgo. Además, la administración de leche congelada no parece prevenir los casos sintomáticos y graves. Actualmente existen unidades neonatales en las que no se trata la leche materna CMV-positiva, otras en las que se congela y otras en las que se pasteuriza previamente a su administración a los recién nacidos pretérmino. En los bancos de leche humana la leche de donante es congelada, después pasteurizada mediante el método Holder y posteriormente congelada de nuevo. Dicho método elimina el CMV de la leche y evita de manera segura su transmisión.⁵

Transmisión nosocomial. Alrededor del 1% de los recién nacidos y entre el 5-10% de los lactantes eliminan CMV en orina, mientras que esto ocurre en más del 10% de los recién nacidos prematuros hospitalizados durante más de un mes. La transmisión del CMV paciente a paciente es posible a través de las manos del personal sanitario o de fómites. No obstante, el CMV es eliminado por el jabón y las soluciones alcohólicas, de modo que una correcta higiene de manos hace que la transmisión sea muy poco frecuente. De hecho, la infección posnatal por CMV en recién nacidos prematuros hijos de madres seronegativas y sin riesgo de transmisión por productos sanguíneos es muy rara. Por otro lado, las tasas de seropositividad a

CMV en trabajadoras en salud pediátrica no parecen ser más elevadas que las del resto de la población. Así, no es necesario aislar a los pacientes con infección por CMV, siempre y cuando se cumplan las medidas adecuadas de higiene de manos. Las trabajadoras sanitarias embarazadas deben extremar dichas medidas, haciéndolas extensivas al contacto con cualquier recién nacido de la unidad, ya que puede haber casos no identificados de infección excretoras de CMV.⁵

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En la mayoría de recién nacidos, la infección adquirida por CMV tiene un curso asintomático. Esto se debe a que la mayor parte de estas infecciones resultan de una reactivación del virus en la madre, de modo que el niño nace con anticuerpos protectores. El recién nacido prematuro tiene una menor cantidad de anticuerpos transferidos, y por tanto, un mayor riesgo de infección sintomática. Los principales factores de riesgo son el menor peso al nacimiento y la transmisión posnatal temprana del virus. La infección sintomática puede manifestarse por neumonitis, hepatitis, enteritis y, con menor frecuencia, linfadenopatía o meningitis aséptica.⁴

La neumonitis es indistinguible de otros tipos de neumonía atípica en el neonato, como la producida por *Chlamydia trachomatis* o el virus respiratorio sincitial. Generalmente el curso es afebril, con aumento de secreciones de vías altas, taquipnea, tos (en ocasiones paroxística), incremento progresivo de las necesidades de oxígeno y, en ocasiones, pausas de apnea. La radiografía de tórax suele mostrar atrapamiento aéreo, infiltrados perihiliares y grados variables de atelectasia. El curso clínico a menudo es prolongado, requiriendo ocasionalmente asistencia ventilatoria. Es importante realizar un seguimiento a largo plazo de estos pacientes, ya que se ha documentado una alta frecuencia de bronquitis recurrente y alteraciones en las pruebas de función respiratoria. La hepatitis suele ser poco sintomática, manifestándose en la mayoría de los

casos por hepatomegalia o hepatoesplenomegalia, ictericia leve y aumento moderado de transaminasas, aunque se han descrito casos graves con afectación multisistémica, hipertensión portal y progresión a cirrosis.⁴ Las transaminasas suelen alcanzar su valor máximo a las 2-3 semanas de la infección, disminuyendo a valores normales en 5-6 semanas, aunque pueden permanecer elevadas durante meses. La enteritis suele manifestarse con distensión y dolor abdominal, vómitos y diarrea acuosa. En ocasiones el cuadro clínico es más grave con aparición de sangrado gastrointestinal, debiendo hacerse el diagnóstico diferencial con la enterocolitis necrotizante. La perforación ileal y la estenosis colónica son complicaciones raras asociadas a la infección gastrointestinal por CMV en recién nacidos prematuros. Por otro lado, la enteritis por CMV excepcionalmente puede progresar a una diarrea grave rebelde. También se ha relacionado la infección adquirida por CMV con la enfermedad de Menetrier, una gastropatía hipertrófica que cursa con pérdida de proteínas y generalmente es autolimitada y benigna, aunque esta es excepcional en lactantes prematuros.⁴

En algunos recién nacidos prematuros la infección posnatal por CMV se manifiesta con apariencia séptica, apnea y bradicardia, lo que obliga a la realización de cultivos para hacer el diagnóstico diferencial con infección nosocomial bacteriana, fúngica o producida por otros virus. Desde el punto de vista analítico, la infección puede manifestarse con neutropenia, linfocitosis, trombopenia, anemia y colestasis con aumento moderado de transaminasas. Estos hallazgos suelen desaparecer progresivamente en las siguientes semanas, aunque la infección adquirida por CMV es una de las causas más frecuentes de neutropenia prolongada en el lactante, y su persistencia puede predisponer a infecciones oportunistas en los recién nacidos prematuros. Recientemente se ha descrito un caso de linfocitosis hemofagocítica secundaria a infección por CMV adquirida a través de la leche materna en un recién nacido de 24 semanas de edad gestacional.⁵

Un estudio retrospectivo caso-control mostró una mayor frecuencia de neutropenia, trombocitopenia y elevación de proteína C reactiva a 10-20mg/l en prematuros con CMV posnatal con respecto a sus controles. En cambio, la infección por CMV no se asoció con mayor frecuencia a elevaciones de proteína C reactiva >20mg/l, displasia broncopulmonar, enterocolitis necrotizante o alteración del crecimiento. Tampoco existieron diferencias en el tiempo de hospitalización. Cabe destacar que de entre todos los casos La detección de CMV en orina en las 2 primeras semanas de infección posnatal por CMV en recién nacidos pretérmino descritos en la literatura de la última década, únicamente se han referido 4 muertes directamente relacionadas con esta.

DIAGNÓSTICO

Al igual que en la infección congénita, el diagnóstico se basa en el aislamiento del virus o la identificación de su genoma mediante PCR en muestras biológicas. La detección de anticuerpos IgG anti-CMV en los primeros 9-12 meses de edad habitualmente traduce transmisión transplacentaria de anticuerpos maternos. La determinación de anticuerpos IgM puede ser útil, pero su ausencia no descarta infección y su presencia no la confirma con seguridad, pues la técnica puede tener falsos negativos y positivos.¹²

Clásicamente el diagnóstico se ha realizado mediante el cultivo de la orina o la saliva para CMV. Con el cultivo en fibroblastos humanos los resultados se demoran alrededor de 2 semanas. Por ello, este ha sido prácticamente sustituido por la técnica de «shell vial», un método de aislamiento rápido del virus (24h) o la PCR, que tiene como ventajas la pequeña cantidad de muestra requerida y el poco tiempo que se necesita para obtener los resultados (24-48 h). La detección del ADN de CMV mediante amplificación por PCR se ha mostrado sensible para la identificación del CMV en una variedad de muestras biológicas, como orina, saliva, suero, sangre,

líquido cefalorraquídeo (LCR), material de biopsia, heces o lavado broncoalveolar. La PCR cuantitativa puede ser útil para identificar a los pacientes con una carga viral más alta (con mayor riesgo potencial de afectación severa), así como para monitorizar el curso de la infección, tanto espontáneo como en respuesta a tratamiento antiviral.¹²

La detección de CMV en orina en las 2 primeras semanas de vida permite hacer el diagnóstico de infección congénita, ya que este es el tiempo mínimo para que el virus sea detectado tras la transmisión durante el parto a través de las secreciones cervicales maternas infectadas. Como la excreción viral es prolongada, la detección del virus a partir de las 2 semanas puede deberse a una infección congénita o adquirida (aunque es raro demostrar la presencia de CMV en orina antes de la 4ta semana en las infecciones adquiridas posnatalmente). El diagnóstico diferencial en ocasiones es complicado porque ambas infecciones pueden tener manifestaciones clínicas superponibles. Sin embargo, el diagnóstico correcto es muy importante, ya que la infección adquirida por CMV, a diferencia de la congénita, no parece suponer un riesgo de secuelas a largo plazo. Para hacer un diagnóstico de seguridad de infección adquirida debemos tener un cultivo o una PCR negativos en orina en las 2 primeras semanas de vida y una determinación positiva posterior. Esto hace muy recomendable el cribado sistemático de CMV en orina en los primeros días de vida a los recién nacidos prematuros menores de 32 semanas o de muy bajo peso. En caso de no disponer de una determinación de CMV en orina en las 2 primeras semanas de vida, puede realizarse una PCR para CMV en la sangre seca del papel de filtro de la prueba del talón (Guthrie card). Esta prueba se conserva en todas las comunidades autónomas durante periodos variables de tiempo como se menciona en el artículo Japonés y que se realiza en dicho país.³ Un resultado positivo confirmaría una infección congénita (especificidad del 99-100%), mientras que un resultado negativo apoyaría una infección adquirida (sensibilidad del 28-100%). Cuando no se pueda realizar la PCR en sangre seca de pruebas metabólicas, también apoyan el diagnóstico de infección posnatal el inicio de la sintomatología pasadas las primeras

semanas de vida, la presencia de neumonitis o enteritis (raras en la infección congénita), la detección del virus en lavado broncoalveolar o material de biopsia intestinal en niños con síntomas compatibles y el aumento de la carga viral en sangre u orina o de la antigenemia en 2 muestras sucesivas. Además, la investigación de una fuente de infección posnatal, fundamentalmente la leche materna, suele ser positiva. Por el contrario, la afectación cerebral se caracteriza por microcefalia y calcificaciones cerebrales o la coriorretinitis son muy sugestivas de infección congénita. ¹²

Diagnostico de la infección adquirida por CMV en el RN

1.- Estudios a realizar en el RN con sospecha de infección adquirida por CMV

- Exploración física completa
- Analítica: hemograma, proteína C reactiva y bioquímica con función hepática
- Virología:
 - ❖ Serología para CMV
 - ❖ PCR cuantitativa CMV en sangre y orina
 - ❖ Antigenemia CMV (si PCR cuantitativa no disponible)
 - ❖ Cultivo o PCR CMV en leche materna y secreción vaginal
 - ❖ Valorar cultivo o PCR CMV en LCR, heces, lavado broncoalveolar o material de biopsia según clínica
- Radiografía de tórax si deterioro respiratorio
- Radiografía de abdomen si clínica digestiva
- Ecografía de abdomen si hepatoesplenomegalia, hepatitis o colestasis

2.- Criterios diagnósticos de infección adquirida por CMV en el RN

Se debe cumplir al menos uno de los siguientes criterios:

- Seroconversión IgM CMV mas un cultivo o PCR positivos en orina a partir de las 2 semanas de vida (para descartar falsos positivos de la IgM)
- Cultivo o PCR CMV negativos en orina o sangre en las 2 primeras semanas de vida y positivos posteriormente
- Cultivo o PCR CMV positivos a partir de las 2 semanas de vida y PCR negativas en sangre seca de pruebas metabólicas

CMV: citomegalovirus; LCR: líquido cefalorraquídeo; PCR: reacción en cadena de la polimerasa

Tomada y adaptada de: Fernando Baquero-Artigao, **Actualización en infecciones herpéticas congénitas y neonatales: Infección por CMV y Herpes simple**, Abril 2017, Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Materno- Infantil La Paz. Paseo de la Castellana, Madrid

III.- ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

La seroprevalencia de CMV en todo el mundo varía sustancialmente entre los países. Como regla general, los grupos socioeconómicos más bajos tienen una mayor incidencia de exposición al CMV y los países con pocos recursos también tienen niveles de seroprevalencia más altos con infección (de 84% a 100% de IgG-positivo) que se adquieren a menudo temprano en la vida. Estos patrones epidemiológicos tienen un impacto directo en la incidencia de infección y enfermedad congénita. Por ejemplo, el clásico escenario de alto riesgo para la infección congénita por CMV y particularmente la enfermedad es cuando una madre seronegativa se infecta durante el embarazo (en particular, durante el primer trimestre) y transmite el virus al feto. En esta situación, la transmisión al feto ocurre en 30-35% de los casos y la enfermedad congénita en alrededor del 10-15% de los nacidos con infección congénita. Por el contrario, en mujeres que ya son seropositivas, la reactivación o reinfección da lugar a una tasa de infección fetal de aproximadamente 1.2%, que aunque mucho más baja que la infección primaria, es el principal contribuyente al número total de infecciones congénitas (y enfermedad) en todo el mundo. Por último, el aumento de las observaciones demuestra el riesgo de infección sintomática en el momento del nacimiento, y las secuelas, especialmente la pérdida de la audición, son similares a las infecciones primarias y no primarias del CMV materno.⁸

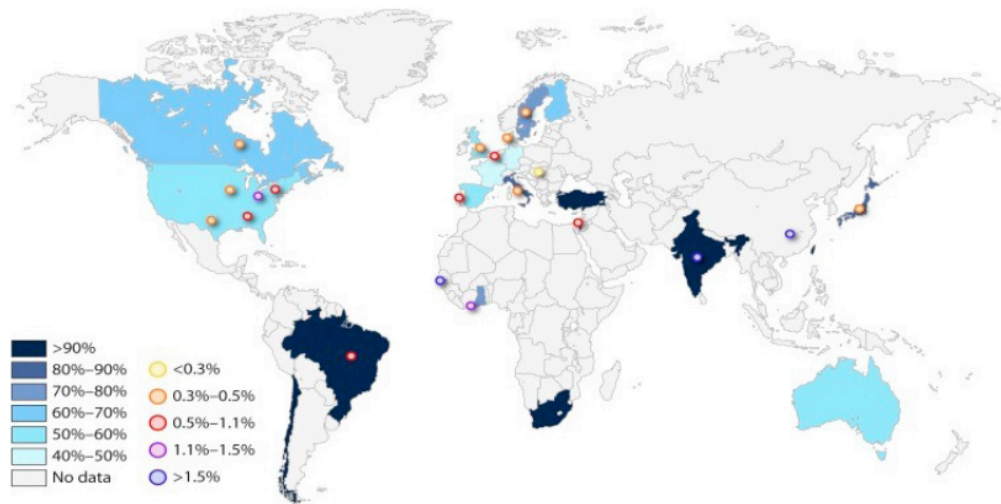


Figura 1. Niveles de seroprevalencia global de citomegalovirus (CMV) e incidencia de infección congénita por CMV. Tasas de seroprevalencia de CMV en todo el mundo entre mujeres en edad reproductiva y prevalencia de infección por CMV congénita. Las tasas de seroprevalencia de CMV se muestran en diferentes tonos de color, y las tasas de prevalencia de nacimiento de CMV congénito se muestran en los círculos.

Tomado de: Vincent C. Emery, Tiziana Lazzarotto, **Cytomegalovirus in pregnancy and the neonate**, February 2017, Department of Microbial and Cellular Sciences, School of Biosciences and Medicine, University of Surrey, Guildford, Surrey, UK, Department of Specialized, Experimental and Diagnostic Medicine, University of Bologna, Bologna, Italy

En términos de patogénesis, en los niños con enfermedad sintomática, aproximadamente el 4% morirá en el útero o poco después del nacimiento, y esto generalmente se debe a un daño neurológico significativo y falla multiorgánica. Del resto, alrededor del 60% tendrá defectos cognitivos; la hipoacusia neurosensorial y el deterioro neurológico son dos manifestaciones comunes. De hecho, la hipoacusia neurosensorial, que prevalece en alrededor del 35%, es una enfermedad progresiva, e incluso en recién nacidos con infección asintomática.⁸

Por lo tanto, la identificación temprana de los niños en riesgo de hipoacusia neurosensorial progresiva es una prioridad, ya que las intervenciones pueden proporcionar un beneficio sustancial.⁸

En las mujeres seropositivas al CMV, los factores de riesgo de infección congénita están menos definidos, aunque en un estudio reciente de mujeres polacas embarazadas, alrededor del 22% de las mujeres seropositivas que transmitieron a su neonato se infectaron con múltiples cepas de CMV según la

glicoproteína B genotipada. Estudios adicionales por secuenciación dirigida demostraron que otros genes de CMV tienen regiones altamente variables que incluyen proteínas gN, gO, gH. Sin embargo, no se ha investigado a fondo el papel que la infección del genotipo mixto desempeña en la transmisión y la respuesta inmune contra estas diferentes cepas.⁸

En humanos sanos, la respuesta inmune de las células T contra CMV es multiespecífica y de alta frecuencia en ambos compartimentos, CD4 y CD8. En muchos estudios de receptores de trasplantes, se ha demostrado que una alta frecuencia de células CD8 CD8 específicas funcionales (es decir, interferón gamma [IFN- γ]) junto con células cooperadoras CD4 protege contra la replicación de CMV de alto nivel y también la enfermedad. Por lo tanto, la suposición podría ser que en mujeres embarazadas un fenotipo similar de células T puede ser protector contra la enfermedad por CMV.¹²

Eldar-Yedidia propuso un nuevo método de normalización que prueba la respuesta individual de IFN- γ a CMV (respuesta relativa de IFN- γ , o RR) detectada por el ensayo QuantiFERON y encontró que el grupo de mujeres con un bajo IFN- γ RR de CMV no transmitió el virus a el feto⁴. Sin embargo, Forner demostró que los resultados de la inmunidad mediada por células CMV obtenidas con el ensayo ELISpot se asociaron más significativamente con el riesgo de transmisión del CMV en comparación con los obtenidos con la prueba QuantiFERON. Se deben realizar más estudios en un mayor número de mujeres embarazadas infectadas por CMV con el fin de verificar la eficacia pronóstica de determinar la respuesta inmune de células T específica para CMV materna. Finalmente, los datos que usan un modelo animal Rhesus de CMV han demostrado claramente que, en ausencia de células T CD4, se observó una enfermedad más grave por CMV en la descendencia.⁸

El cribado rutinario de CMV IgG no se ha adoptado universalmente, aunque en la actualidad ocho países europeos han adoptado un cribado. Una de las razones por las que dicho enfoque no está justificado es la incidencia de infección congénita y enfermedad entre los niños nacidos de mujeres que ya son positivas para IgG contra CMV. Sin embargo, si existe una sospecha clínica de infección primaria por CMV. Para evaluar el riesgo de transmisión al feto, también se han investigado las pruebas prenatales de líquido amniótico a las 20-21 semanas de gestación mediante la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real. El diagnóstico de CMV fetal es confiable: un resultado negativo en el líquido amniótico puede descartar la infección fetal con un alto grado de certeza. Los resultados positivos en el líquido amniótico identifican fetos infectados por CMV pero no discriminan a los bebés que tendrán síntomas al nacer. Los estudios han demostrado que las bajas cargas virales en el líquido amniótico se asocian con un menor riesgo de enfermedad congénita, pero está claro que los valores predictivos positivos y negativos de la PCR cualitativa y cuantitativa en el líquido amniótico no son lo suficientemente robustos para el despliegue rutinario y deberían ser considerado con precaución.⁸

Avances en la comprensión del papel de la placenta en la infección

En los últimos años, nuestra comprensión de la interacción compleja entre la placenta y el CMV y cómo se relaciona con la infección congénita ha mejorado significativamente. De particular interés aquí es el trabajo del grupo Pereira. Las recientes observaciones muestran que el CMV infecta particularmente las membranas amnióticas, afecta la linfangiogénesis inducida por citotrofoblasto y la remodelación vascular en la placenta, y detiene el correcto desarrollo de las células progenitoras del trofoblasto humano, interfiriendo así con las primeras etapas en el crecimiento de nuevas vellosidades. Esto da como resultado un aumento de la hipoxia, que en última instancia contribuye a la restricción del crecimiento fetal. De hecho, los

estudios inmunohistoquímicos y virológicos de los tejidos de la placenta sugirieron que la infección placentaria severa se asociaba con villitis difusa y necrosis, lo que concuerda con el deterioro funcional y el posible daño cerebral hipóxico resultante.⁸

La infección por CMV también parece persistir en las células epiteliales amnióticas y se ha asociado con una mayor expresión de las proteínas antiapoptóticas survivina y Bclx-1 a través de mecanismos independientes dependientes de STAT⁸. Además, se ha demostrado que el CMV inhibe la migración de trofoblastos estimulada por WNT mediante el aumento de la expresión del receptor ROR.⁸

La infección por CMV induce una respuesta inmune innata en la placenta, alterando significativamente la citoquina decidual y el entorno de la quimiocina. En particular, Hamilton destacó cómo la infección por CMV modula el ambiente inmune placentario, sugiriendo la regulación positiva inducida por CMV de la proteína de quimioterapia monocitorata-1 (MCP-1) y la expresión del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) como posible iniciador o exacerbado (o ambos) de lesiones placentarias y fetales. En cultivos deciduales infectados por CMV, hay una inducción predominante de expresión de INF- γ y de proteína 1 inducible (IP-1), lo que refleja la activación inmune generada tras la infección por CMV.⁸

En la actualidad, ningún país europeo rutinariamente detecta la infección congénita por CMV. En cuatro estados de EE. UU., Los esfuerzos de las organizaciones sin fines de lucro han determinado la introducción y aprobación de la legislación para el cribado de CMV infantil. Durante la última década, la atención se ha centrado en el uso de manchas de sangre seca, ya que se toman rutinariamente para diagnosticar trastornos bioquímicos y genéticos en el recién nacido. Sin embargo, la sensibilidad de este enfoque utilizando métodos de detección basados en PCR es muy variable (28-100%), incluso cuando se han utilizado muestras de gran tamaño. Se puede lograr mejorar la sensibilidad mediante procedimientos estandarizados de extracción de ADN

viral y enfoques de PCR anidada. Como alternativa, se ha sugerido la saliva como la muestra de elección, pero esto requeriría que se tomara una muestra diferente al nacer, y para el cribado de rutina esto puede resultar demasiado complejo y costoso de adoptar.⁹

Una coinfección importante que afecta directamente al CMV en el embarazo es la infección por VIH. Datos recientes destacan que los bebés coinfectados con VIH-1 / CMV tienen un alto riesgo de mortalidad, defectos neurológicos y progresión de la enfermedad por VIH. Se ha demostrado que las tasas de infección congénita por CMV en bebés expuestos al VIH pero no infectados en Nairobi son del 6.3%, y esto aumentó al 29% si el bebé estaba infectado por el VIH. Hasta la fecha, ningún gran estudio sistemático ha investigado la frecuencia de transmisión en mujeres infectadas por VIH del CMV al recién nacido en el contexto de infección por CMV materna durante el embarazo versus infección posparto, que se sabe que es prominente a través del CMV en la leche materna. Sin embargo, un estudio ha utilizado datos de un estudio intervencionista de valaciclovir (para la infección por el virus del herpes simple [VHS]) para investigar sus efectos sobre la adquisición de CMV en bebés. El valaciclovir a las dosis utilizadas para el control del VHS-1 tiene un efecto antiviral relativamente débil sobre la replicación del CMV. El resultado de este estudio fue que el uso de valaciclovir materno no tuvo ningún efecto en el momento o la adquisición del CMV infantil o en las cargas virales de la leche materna, pero sí redujo el desprendimiento de CMV cervical. En este grupo de pacientes se justificarían estudios adicionales que usan altas dosis de valaciclovir o medicamentos más seguros contra el CMV. También se ha demostrado que la terapia antirretroviral de gran actividad materna puede reducir la transmisión vertical del CMV pero no reduce los niveles de CMV en leche materna y, por lo tanto, es poco probable que afecte a la infección posnatal.⁹

Avances en la terapia antiviral

El estudio más extenso hasta la fecha sobre el uso del tratamiento antiviral para la enfermedad sintomática del CMV se publicó en 2015. El estudio incluyó a 96 neonatos que fueron asignados aleatoriamente a 6 meses o 6 semanas de terapia con valganciclovir. El punto final primario fue similar entre los dos estudios, aunque la audición total del oído tenía más probabilidades de haber mejorado y ser estable a los 12 meses en el grupo en el que se administró valganciclovir por 6 meses. Curiosamente, el brazo de tratamiento de 6 meses también se asoció con mejoras significativas ($P < 0,004$) en las puntuaciones del desarrollo neurológico (mejora en el componente compuesto del lenguaje y la escala de comunicación receptiva). Este estudio se basa en un estudio antiviral previo de ganciclovir por vía intravenosa y, aunque alentador, muestra que hasta que no tengamos acceso a medicamentos anti-CMV con mayor potencia y mejores perfiles de efectos secundarios, es poco probable que esta área avance rápidamente. Actualmente, el tratamiento con valganciclovir durante 6 meses se recomienda para recién nacidos con infección congénita con enfermedad CMV de moderada a grave y debe iniciarse dentro del primer mes de vida.¹⁰

En la actualidad, no hay evidencia del beneficio potencial del tratamiento de lactantes asintomáticos o niños asintomáticos infectados con hipoacusia neurosensorial aislada (≥ 20 dB en uno o ambos oídos). Un ensayo clínico no aleatorizado, simple ciego, actualmente está investigando si el tratamiento temprano con valganciclovir en bebés de hasta 12 semanas de edad con infección congénita por CMV y déficit neurosensorial puede prevenir la progresión de la pérdida auditiva. Se están llevando a cabo otros dos ensayos clínicos para proporcionar pruebas de las opciones de tratamiento en recién nacidos con infección por CMV congénita.¹⁰

Recientemente se ha publicado un informe preliminar sobre un estudio abierto de fase II del tratamiento intrauterino del CMV con dosis altas de valaciclovir (8 g / día). El análisis intermedio indica que la exposición a

valaciclovir (mediana de 89 días) a largo plazo disminuye significativamente las cargas virales fetales y, combinado con controles históricos, disminuye la proporción de neonatos sintomáticos del 57% al 18%. Sin embargo, el diseño del ensayo que usa controles históricos no es óptimo y, por lo tanto, se requiere un análisis más sustancial de este estudio en curso y existe la necesidad de que otros repliquen el diseño del estudio de forma controlada.

El desarrollo de la vacuna y su impacto potencial

El número reproductivo básico (R_0) para CMV para infecciones que ocurren en el mundo desarrollado es de alrededor de 2.4, lo que significa que para la inmunidad de rebaño, una tasa de actualización de vacuna (suponiendo 100% de eficacia) necesitaría 59-62% para alcanzar la erradicación. La modelización ha demostrado que si se inició la vacunación en todos los bebés y niños de 12 años, después de 4 años se produce un descenso en los bebés infectados. Hasta la fecha, solo se ha evaluado una vacuna recombinante de glicoproteína B (gB) de CMV con el adyuvante MF59 en mujeres seronegativas; la vacuna mostró una reducción de aproximadamente el 50% en la infección materna en las mujeres vacunadas. Este estudio de fase 2 también observó una infección congénita en el grupo de vacuna en comparación con tres grupos de placebo, aunque el tamaño de la muestra impidió el análisis estadísticamente válido de esta observación.⁸

Los últimos años han sido testigos de un progreso real en la comprensión de la biología básica del CMV en la placenta y el papel que juega la replicación viral en curso en la patogénesis de la enfermedad por CMV en el neonato. Sin embargo, por diversas razones, el cribado de mujeres embarazadas para CMV, si bien es compatible, no se ha implementado de forma global, y la vigilancia sistemática de los recién nacidos para detectar infección por CMV requiere nuevas metodologías o una mejora de las actuales, especialmente con respecto a protocolos más simples y menores costos. La terapia para el recién nacido con CMV necesita medicamentos más seguros y preferiblemente más potentes para tener un gran impacto; nuevos

medicamentos como letermovir están en el horizonte, al igual que los programas de desarrollo de vacunas activas, lo que hace que el futuro del CMV en el embarazo sea un área muy activa de investigación básica y trasnacional.

12

IV.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México la infección perinatal por CMV es la primera causa de hipoacusia y sordera sensorial en los niños, además de ser causante de un número no despreciable de casos de parálisis cerebral y trastornos cognitivos. La infección congénita por este virus es un problema sub diagnosticado debido a la amplia gama de sintomatología que pueden presentar estos pacientes.

Basados en datos nacionales y al analizar los resultados de otros países similares, aproximadamente el 8.6% de las mujeres en México en edad fértil (13 a 44 años) son seronegativas a CMV. En el año 2010 hubo en México 2,628,885 nacimientos (INEGI, 2011), por lo tanto 226,084 fueron hijos de madres seronegativas a CMV, si el riesgo de infección congénita es de 0.7%, se estima que 15,825 pacientes tuvieron infección congénita; de éstos, aproximadamente el 10% serán sintomáticos en la etapa neonatal con algún grado de alteración permanente, en sistema nervioso central alteración ocular y/o auditiva y alrededor de 64 niños morirán a causa de la infección por CMV al año.

En Norte América, la infección congénita por CMV se considera una causa importante de enfermedad que ocasiona pérdida auditiva en los recién nacidos afectados y otros tipos de discapacidad; en la década de los 1990, el costo anual por atención a este grupo de pacientes fue de aproximadamente 1.86 billones de dólares.

La alta incidencia de la enfermedad y el riesgo que implica dentro de la población neonatal, motivó a conocer la frecuencia de seropositividad por CMV en recién nacidos sobre todo aquellos que representan un alto riesgo como lo son los pretérmino y/o de bajo peso al nacer en el Servicio de Neonatología del HNP.

Pregunta de investigación

¿Cuál es la prevalencia de CMV en el neonato con comorbilidades en un periodo de 1 año en el Hospital para el niño Poblano?

V.- JUSTIFICACIÓN

Por diversas razones, el cribado de mujeres embarazadas para CMV, aunque es compatible, no se ha implementado de manera global y la vigilancia rutinaria de neonatos para evidenciar infección por CMV requiere nuevas metodologías o mejoras en las actuales, especialmente con respeto a protocolos más simples y menores costos. La terapia del recién nacido con CMV es efectiva, pero necesitamos medicamentos más seguros y preferiblemente más potentes para causar un gran impacto; nuevos fármacos están en el horizonte, al igual que los programas activos de desarrollo de vacunas, lo que convierte al futuro del CMV en el embarazo en un área muy activa de investigación básica y transnacional.

En la actualidad existen diversos métodos de detección de este virus, los cuales permiten hacer un diagnóstico preciso y precoz de la enfermedad; las pruebas directas, son más específicas en cuanto al diagnóstico de infección congénita, entre estas tenemos el cultivo y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés); y los métodos indirectos como las pruebas de ELISA, estudios serológicos, presentan una sensibilidad de 70%, su negatividad no invalida el diagnóstico y además la IgM puede tener falsos positivos por lo que siempre debe confirmarse por cultivo o PCR, este último se prefiere, ya que los resultados del cultivo pueden demorarse hasta 2 semanas, representando una desventaja en comparación con el PCR.

Las pruebas de detección del CMV, quizás deberían ser parte esencial del control prenatal, de hecho, diversos países ya lo incluyen; sin embargo, otros no las recomiendan durante el embarazo, por no encontrar una relación

riesgo beneficio favorable, básicamente por ser una enfermedad con elevada prevalencia en la población general, imposibilidad de medidas preventivas higiénico sanitarias en la embarazada, falta de aprobación al tratamiento antivírico durante el embarazo, y la dificultad de demostrar una infección en el recién nacido que identifique con seguridad los fetos con riesgo de presentar complicaciones graves. No obstante, aún continúa la duda ya que hay estudios que han dilucidado un buen efecto del Valaciclovir, aplicado a gestantes en las que se ha demostrado infección fetal activa, teniendo como resultado, en el seguimiento posterior, ausencia de secuelas que demuestren la infección. Se hace necesario continuar los estudios en cuanto a los efectos teratogénicos de la terapia antiviral, lo cual permitiría recomendar sin lugar a duda la detección del CMV dentro del control prenatal.

Más importante y deseable sería recomendar en las mujeres que planifican quedar embarazadas, un estudio de diagnóstico para CMV, fundamentado en su elevada prevalencia y así la mujer pudiese recibir tratamiento, sin riesgo de los efectos negativos, realizando de esta manera prevención y promoción en salud. De no realizarse el diagnóstico durante el embarazo, debería garantizarse el mismo en la etapa neonatal, pero para ello es necesario revelar la infección ya que suele ser asintomática. Se recomienda el cribado sistemático para CMV en todo recién nacido prematuro o de bajo peso, especialmente en los menores de 32 semanas de edad gestacional y peso menor de 1500 gramos, a fin de tratar precozmente los casos positivos para prevenir que los niños en un futuro acudan a una consulta de neurología u otorrinolaringología por las secuelas de este virus, siendo las mismas ya irreversibles para ese momento. De la misma forma también se podría incluir en la pesquisa neonatal para todos los recién nacidos en la sala de cuidados intensivos.

Por lo anterior, resulta indispensable contar con herramientas que permitan ordenar los criterios terapéuticos y sensibilizar al personal de salud, médico y paramédico que atiende niños, sobre el diagnóstico oportuno y las

medidas de prevención para esta enfermedad y así evitar secuelas graves y permanentes o incluso la muerte de pacientes afectados.

VI.- OBJETIVOS

Objetivo general

- Identificar la prevalencia de CMV en el neonato ingresado a la sala de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital para el niño poblano en un periodo de 1 año.

Objetivos específicos

- Determinar la prevalencia de infección activa por CMV en la sala de Cuidados Intensivos Neonatales en el periodo del tiempo establecido.
- Determinar la distribución por edad y género de los pacientes seropositivos, y sus madres seropositivas.
- Describir los signos y síntomas en pacientes con infección activa o que orientaron a la sospecha diagnóstica.
- Describir las comorbilidades presentadas en los pacientes con citomegalovirus activo y en aquellos seropositivos.
- Establecer el estatus serológico materno.

Hipótesis

Por el tipo de estudio no es necesario formular una hipótesis.

VII.- MATERIALES Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO (Taxonomía de Feinstein)

- Por su objetivo: descriptivo
- Por número de centros participantes: unicéntrico
- Por su temporalidad: transversal
- Por los componentes del grupo: homodémicos
- Por la recolección de datos: Prospectivo

UNIVERSO DE TRABAJO:

El estudio se desarrolló en la sala de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital para el niño Poblano.

Sujetos de estudio: Todos los pacientes que ingresan al área de Neonatología.

UNIDADES DE OBSERVACIÓN:

Expedientes de pacientes, resultados de laboratorio (Ac IgG e IgM) de los neonatos y el comparativo con el resultado materno.

VIII.- CRITERIOS DE SELECCIÓN:

Criterios de inclusión:

- Expedientes de todos los pacientes que ingresan a la sala de Cuidados Intensivos Neonatales, independientemente de los factores de riesgo que presenten.
- De cualquier género.
- Edades entre 0-28 días de vida extrauterina.

Criterios de exclusión:

- Ninguno

Criterios de eliminación:

- Expedientes de pacientes que por alguna razón no se pueda completar el cribado

Tamaño de la muestra: Conveniente, determinísta no aleatorizada

IX.- VARIABLES E INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN

<u>VARIABLE</u>	<u>DEFINICIÓN CONCEPTUAL</u>	<u>DEFINICIÓN OPERACIONAL</u>	<u>ESCALA DE MEDICIÓN</u>	<u>INDICADOR</u>
Edad	Tiempo de existencia desde el nacimiento	0-28 días de vida extrauterina	cuantitativa	Días cumplidos
Género	Combinación de rasgos genéticos a menudo dado por la especialización de organismos	Masculino Femenino	Cualitativo nominal dicotómica	Masculino Femenino
Prueba de anticuerpos CMV positivos	Análisis de sangre para detectar la presencia de anticuerpos contra un microorganismo.	Reactivo No reactivo	Cualitativa dicotómico	Valores de Referencia IgG <6.0 IgM <0.85 NO reactivo 0.85 a 1 Indeterminado >1 Reactivo
Comorbilidades	La presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario	Nutrición Género Patología asociada	Cualitativa Plurinominales	Condición medica
Evolución clínica	Cambio o transformación gradual de un estado, una circunstancia, una situación.	Favorable: que se traduce como aquella evolución que no tuvo complicaciones o mortalidad Tórpida: aquella evolución que tuvo complicaciones y/o mortalidad	Cualitativa Nominal Dicotómica	Buena evolución o inadecuada evolución
Cuenta Leucocitaria	Es el recuento de los tipos leucocitarios y pone de manifiesto si la proporción entre los distintos tipos celulares se mantiene, si existen aumentos o disminuciones de algún tipo de ellos o si existen células inmaduras o anómalas.	Tipos de células que muestran alteración	Cualitativo Plurinominal	Leucocitos, neutrófilos y bandas.

Procedimiento

Se presenta el proyecto de Investigación al comité de investigación del Hospital para el niño Poblano, una vez aprobado se procede con los siguientes puntos:

- A todos los pacientes que hayan cumplido con los criterios de selección se les realizó tamizaje para la detección de estatus serológico para CMV, y el mismo cribado se realizó a la madre.
- Se investigaron los antecedentes perinatales con énfasis en cuadros sospechosos.
- Se investigó la evolución de acuerdo al diagnóstico en expediente electrónico.
- Se investigó la evolución del paciente en la sala de neonatología.
- Una vez teniendo los resultados se organizaron y reportaron.

INSTRUMENTOS.

Aunque contamos con pocos recursos para la detección específica de la infección activa, se realizó serología y únicamente aquellos casos positivos con valores de IgM mayor al punto de cohorte se envió carga viral por PCR.

Se solicitó la colaboración del servicio de Infectología para que todos aquellos niños con diagnóstico de citomegalovirus neonatal fueran valorados por este servicio para un adecuado diagnóstico y tratamiento oportuno, con especial énfasis en limitar el daño.

Análisis estadístico.

Se utilizaron elementos de Estadística descriptiva, como promedios, proporciones y/o porcentajes.

Se analizaron las variables nominales mediante la prueba de Chi cuadrada, considerando un nivel de significancia menor de 0.05

Tamaño de la muestra: No amerita cálculo de tamaño.

X.- RECURSOS HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS

- Director de tesis metodológico: Dr. Froylán Eduardo Hernández Lara González.
- Director de tesis experto: Dra. Elvia Patricia Concha González y Dra. María Lucía Pérez Ricárdez.
- Alumno de segundo año de la residencia de Neonatología: Jaqueline Cortes Luchi.

Recursos Físicos.

- Material de escritorio, computadora, impresora, formato de recolección de datos, plumas, papelería, expedientes electrónicos o físicos.

Recursos Financieros.

- Fueron aportados por los investigadores.

XI.- BIOÉTICA

El estudio es descriptivo por ello no implica riesgos para los pacientes, sin embargo de acuerdo a la declaración de Helsinki y otros documentos internacionales y nacionales, se salvaguardaron los principios básicos de ética y se mantuvo el anonimato de los sujetos de investigación utilizando solo los números de los expedientes.

XII.- CRONOGRAMA DE TRABAJO

Gráfica de Gantt

	O	N	D	E	F	M	A	M	J	J	A	S
Revisión bibliohemerográfica												
Presentación de protocolo												
Aceptación De protocolo												
Recolección de datos												
Presentación de Avances												
Análisis de datos												
Obtención De datos												
Presentación De resultados												

XIII.- RESULTADOS

Se realiza tamizaje serológico para CMV a un total de 86 pacientes, de los cuales fueron excluidos 18; 10 por defunción y 8 por egreso de la sala antes de completarse el estudio.

En un total de 68 pacientes comprendidos en el periodo de marzo 2017 a abril 2018; se encontró prevalencia de 5 (7.3%) pacientes con hipoacusia confirmado por potenciales evocados auditivos, y en 3 casos se confirma por serología, la presencia de anticuerpos positivos a CMV (IgG e IgM). En la siguiente tabla están consignados los datos epidemiológicos y bioquímicos de los sujetos de investigación.

TABLA 3. VARIABLES EPIDEMIOLOGICAS, BIOQUIMICAS, Y PREVALENCIA

Variables	Promedio	Desviación estándar	N (%)
Edad (días)	9.3	8.2	
Tamiz serológico			
Genero			
Masculino			34 (50)
Femenino			34 (50)
Edad gestacional	37.2 sem	3	
Peso	2.433 gr	± 678 gr	
Leucocitos en BH ingreso	11.7 K/uL	± 4.9	
Serología CMV			
IgG	227.5 AU/ml	184.2	
IgM	1.06 AU/ml	0.1	
Valoración por Audiología			
No tiene	21		
Normal	42		
Hipoacusia	5		
Hipoacusia y CMV			
(+) a IgM	3		
Prevalencia de casos confirmados	3 (4.4%)		

Como se observa en la tabla 3, no hubo predominio por ningún género ya que la distribución fue en un 50% masculino y un 50% femenino. Cabe destacar que la edad gestacional al momento del estudio fue de 37.2 semanas con una desviación estándar de 3, esto porque se incluyeron pacientes de entre 27 semanas y 40 semanas. Además de que los sujetos de estudio fueron reportados con peso bajo para la edad gestacional.

Como esperábamos, identificamos tres pacientes positivos a CMV por serología IgM y solo en dos casos se identificaron datos clínicos así como microcefalia, y en los tres casos secuelas auditivas; manifestadas por algún grado de hipoacusia.

La edad promedio, para la toma del tamiz serológico en la sala de neonatología fue de 9.3 días, con una desviación estándar de 8.2. De los 68 pacientes incluidos, a 7 pacientes se tomo la muestra para el tamizaje mas allá del vigésimo primer día de vida extrauterina por las condiciones de gravedad con las que cursaron, este resultado será controvertido ya que se recomienda tomar las muestras antes del vigésimo primer día de vida. Con respecto a nuestro estudio podemos decir que existe correlación estadísticamente significativa, con coeficiente de correlación de 0.38 ($p=0.001$) sólo entre la edad en días de vida a la toma del estudio y los niveles de IgM para CMV encontrados. El resto de variables analizadas no tuvo valor estadísticamente significativo.

El diagnóstico en el recién nacido se realiza mediante el aislamiento del virus o la identificación del genoma viral mediante PCR en muestra de orina, sangre, saliva o líquido cefalorraquídeo dentro de las 2 primeras semanas o antes del vigésimo primer día de vida. También es diagnóstica por la detección de anticuerpos IgM frente a CMV con una sensibilidad del 70% y su negatividad no invalida el diagnóstico, en este estudio se realiza el tamizaje por serología debido a su accesibilidad y se confirma el diagnóstico mediante PCR. Los valores de referencia para considerarlos positivos se enumeran a continuación:

IgM <0.85 No reactivo
 0.85 a 1 Indeterminado
 >1 Reactivo

TABLA 4. VALORES DE IgM POSITIVOS EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Paciente	Valores IgM
1	0.89 AU/ml
2	0.95 AU/ml
3	5.04 AU/ml

GRAFICA 1: COMORBILIDADES DE PACIENTES EN LA UCIN CON TAMIZAJE SEROLÓGICO

COMORBILIDADES

- DIGESTIVAS
- INFECTOLOGICAS
- CARDIOLOGICAS
- NEUROLOGICAS

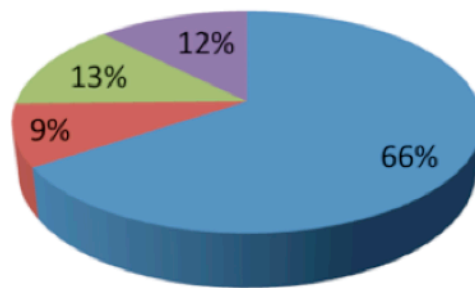


TABLA 5. ESTATUS SEROLOGICO MATERNO

Serología	13-21 años	21-35 años	> 35 años	Total
IgG Positivo	34	15	14	63
IgG Negativo	4	1	0	5
IgM Positivo	2	0		2
IgM Negativo	36	16	14	66

En la tabla 4 podemos corroborar que el 92.6% de las madres de los pacientes son seropositivas y que solo el 7.4% son seronegativas. Llama también la atención que las madres positivas a IgM, 2 casos, se ubican entre los 13-21 años y que además este grupo representa el 50% de los casos seropositivos, por lo que podemos inferir que probablemente el inicio de la vida sexual temprana condiciona alto riesgo de infecciones de transmisión sexual además de infección por CMV. Es importante recalcar que de ninguna de estas pacientes se conocía su estatus serológico previo.

Entre las complicaciones más frecuentes durante el embarazo tenemos: ruptura de membranas 7.6%, infección de vías urinarias 34.7%, infecciones vaginales 17.9%, amenaza de parto pretérmino 9%, síndrome gripal 24.5% y otros 6.5%.

TABLA 6. HALLAZGOS CLINICOS PRESENTADOS POR LOS NEONATOS CON IgM POSITIVA PARA CMV

Paciente	Datos clínicos
1	Prematurez Bajo peso Sepsis prolongada Ictericia Microcefalia Hepatoesplenomegalia Hipoacusia bilateral severa Retraso psicomotor
2	Bajo peso al nacer Microcefalia Leucopenia Plaquetopenia Petequias Ictericia Hipoacusia bilateral severa US con calcificaciones distribuidas de forma difusa en parénquima cerebral
3	Hipoacusia bilateral Enteritis

XIV.- DISCUSIÓN

El feto y el neonato son altamente susceptibles a un gran número de infecciones congénitas debido a su condición de inmadurez inmunológica, siendo que el CMV es la causa más frecuente de infección congénita, con una incidencia mundial que varía de 0.2 a 2.2% por nacido vivo, observándose las tasas más altas en aquellos países en vías de desarrollo y en los estratos socio-económicos más desfavorables.

La presente investigación se orientó a determinar la serología para CMV y así determinar la prevalencia de infección congénita en neonatos ingresados en la sala de UCIN del Hospital para el niño Poblano.

La primo infección por CMV en la embarazada en general es asintomática, solo el 30% se presenta fiebre prolongada, sintomatología de infección de vías respiratorias aguda (cuadro gripal o síndrome mononucleósico). Alrededor del 90% de la población mundial presenta anticuerpos contra este virus, la mayor tasa de prevalencia se encuentra en población de bajos recursos económicos y en condiciones de hacinamiento. En América Latina la seroprevalencia es variable, se reporta en Brasil una frecuencia del 40%, en Chile del 60%, en Costa Rica 95%. En México la prevalencia de CMV en mujeres en edad fértil es del 58%.

Al comparar con las estadísticas reportadas en otros estudios en Brasil, Yamamoto y cols. estudiaron 289 neonatos evidenciando una prevalencia mayor al 2.1 % mientras que en España, en un estudio con 200 neonatos se encontró una prevalencia de 1% mas baja que la reportada en esta investigación; los recién nacidos estudiados tenían iguales condiciones.

Como podemos observar en los resultados la prevalencia de casos de infección congénita de CMV fue de 4.4 % de todos los ingresos a la UCIN. Al ser nuestro centro un hospital de referencia pediátrica para población abierta, sin seguridad social, no podemos calcular la incidencia y prevalencia con el total de recién nacidos vivos en el Estado, así que los datos mostrados son de nuestra población específica.

En cuanto a la edad gestacional el promedio fue de 37.2 semanas con desviación estándar de 3, lo que significa que el promedio de nuestros pacientes fueron prematuros y la literatura reporta que un factor de riesgo importante para sospechar infección congénita por CMV es edad menor a 37 semanas, otra manifestación clínica que obliga a la sospecha de infección por CMV es el peso bajo y nuestros pacientes presentaron un promedio de peso de 2433 gramos con desviación estándar de 678 gramos.

Dos pacientes de los tres casos en los que la serología confirma la infección, mostraron datos clínicos floridos del síndrome de infección congénita por CMV, de ellos nos debe mantener en alerta la hipoacusia profunda bilateral que por lo menos los tres pacientes presentaron, esto con la finalidad de tomar acciones tanto para el diagnóstico oportuno en la sala de UCIN, como para la rehabilitación temprana. Los otros dos pacientes que presentaron hipoacusia y fueron seronegativos presentaron otros factores de riesgo para el daño auditivo que no fueron motivo de estudio en esta serie, (estos factores de riesgo fueron, hiperbilirrubinemia y ventilación mecánica, así como encefalopatía hipóxico isquémica).

La UCIN del HNP recibe en su mayoría pacientes quirúrgicos, este estudio nos hizo conscientes de que las madres mexicanas seronegativas para CMV además de tener vástagos con anomalías congénitas de tipo quirúrgico, podrían cursar con infección congénita que repercute aun más en la salud de sus hijos, por eso es conveniente que en toda UCIN del país y del estado se realice tamizaje para CMV, si es que se desconoce el estatus serológico de la madre.

En la actualidad el diagnóstico de infección congénita durante el periodo neonatal se hace en los primeros 21 días de vida por identificación de ácidos nucleicos del CMV, con resultados alentadores para el daño neurológico y auditivo en el recién nacido que fue identificado. En nuestro país, la mayoría de los centros hacen diagnóstico serológico en las primeras semanas de vida, en el mejor de los casos, esta situación permite que muchos pacientes no sean identificados y no se prevenga la hipoacusia, ni se realice el tratamiento oportuno, por lo que repercute en el deterioro de la calidad de vida y altos costos en el tratamiento de rescate de estos pacientes.

Las pruebas de detección del CMV, quizá deberían ser parte esencial del control prenatal, de hecho, diversos países ya lo incluyen; sin embargo, por no encontrar una relación riesgo beneficio favorable, básicamente por ser una enfermedad con elevada prevalencia en la población general, imposibilidad de medidas preventivas higiénico sanitarias en la embarazada, falta de aprobación al tratamiento antivírico durante el embarazo, y la dificultad de demostrar una infección en el recién nacido que identifique con seguridad los fetos con riesgo de presentar complicaciones graves, no se realizan de manera rutinaria.

Más importante y deseable sería recomendar en las mujeres que planifiquen quedar embarazadas, un estudio de diagnóstico para CMV, fundamentado en su elevada prevalencia y así la mujer pudiese recibir tratamiento, sin riesgos de los efectos negativos, realizando de esta manera prevención y promoción en salud. De no realizarse el diagnóstico durante el embarazo, debería garantizarse el mismo en la etapa neonatal, pero para ello es necesario revelar la infección ya que suele ser asintomática. Por lo que se considera recomendar el cribado en todo recién nacido sobre todo aquellos con factores de riesgo,

como prematurez y peso bajo al nacer, especialmente en menores de 37 semanas de edad gestacional y peso menor de 2500 gramos, a fin de tratar precozmente los casos positivos para prevenir que los niños en un futuro presenten secuelas tanto auditivas como neurológicas y que puedan ser irreversibles en etapas posteriores.

Por las razones que se mencionan en este estudio y dada que la serología IgM para CMV tiene una sensibilidad del 70%, es importante la identificación temprana y la atención de los problemas auditivos en los neonatos, por medio del Tamiz Auditivo Neonatal e Intervención Temprana (TANIT), considerando que apenas el 5-10% de los neonatos infectados tiene manifestaciones clínicas de la enfermedad. El CMV ocasiona 7-13% de casos de hipoacusia neurosensorial congénita, uni o bilateral, pero esta incidencia se incrementa cuando la infección es sintomática, o si el recién nacido tiene bajo peso.

XV.- CONCLUSIÓN

- La prevalencia de CMV neonatal en los pacientes ingresados a la UCIN en un periodo que comprende marzo 2017- abril 2018 fue de 3 casos que representan el 4.4 %.
- La incidencia y prevalencia no se puede comparar con la literatura mundial puesto que se evaluaron diferentes poblaciones.
- El día más común para el tamizaje serológico fue el día 9.
- No hubo predominio de género al igual que en la literatura mundial.
- Los pacientes de este estudio fueron reportados con peso bajo 2433 gramos y 37.2 semanas de gestación que son dos factores de riesgo para sospechar infección congénita por CMV.
- Las secuelas características en este grupo etario fueron las de tipo auditivas y neurológicas.
- Las comorbilidad más frecuentemente encontrada fueron las malformaciones de tipo digestivo.
- En la UCIN del Hospital para el niño Poblano se reciben neonatos con patología quirúrgica en su mayoría y que además pueden cursar con infección congénita por CMV, algunos casos son asintomáticos y si no se realizan las pruebas de laboratorio pertinentes pueden pasar desapercibidos.
- La seroprevalencia contra CMV es muy parecida en los recién nacidos con patología quirúrgica a la que se presenta en la población general de neonatos.

XVI.- APORTACIONES A LA UCIN

- Concientizar al personal médico y sanitario acerca de la seriedad de este problema de salud y su prevalencia, así como propiciar la aplicación de métodos de diagnóstico eficientes y estrategias preventivas que permitan reducir el impacto de esta infección en la población.
- Considerar en los niños que nacen pretérmino y/o de bajo peso al nacer el diagnóstico de CMV como causa de su condición.
- Aprovechar las herramientas diagnósticas para aplicar estrategias preventivas, como por ejemplo incluir la detección del CMV en una pesquisa neonatal sistemática.
- En pacientes ingresados a la UCIN con infección por CMV, deben establecerse las precauciones de contacto para disminuir la posibilidad de transmisión horizontal de esta infección, con énfasis en un adecuado programa de lavado de manos y aseo del equipo médico.
- El personal médico y de enfermería que labora en esta UCIN y que curse con embarazo o se encuentre en etapa fértil con deseos del mismo debe realizar estrictamente las precauciones de contacto para evitar la transmisión del CMV y el desarrollo de infección en ella y en su producto.
- Aunque no fue motivo de esta investigación, una de las estrategias para disminuir la posibilidad de infección posnatal en los recién nacidos de bajo peso y que requieran transfusión, es utilizar filtros de leucocitos (sangre leucodepletada).
- Motivar al personal médico a realizar tamizaje auditivo a todos los neonatos ingresados a la UCIN, ya que la gran mayoría tienen factores de riesgo para hipoacusia y de esta manera estaremos realizando indirectamente detección de infección congénita de CMV.

XVII.- BIBLIOGRAFIA

- 1 Tatiana M. Lanzieri, MD. **Hearing Loss in Children With Asymptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection**, March 2017 PEDIATRICS Volume 139
- 2 Hideya Kawasaki, Isao Kosugi, Shiori Meguro and Toshihide Iwashita. **Pathogenesis of developmental anomalies of the central nervous system induced by congenital cytomegalovirus infection**, December 2016 Japanese Society of Pathology and John Wiley & Sons Australia, Ltd
- 3 Akira Yamaguchi, Tsutomu Oh-ishi, Takashi Arai Hideaki Sakata Nodoka Adachi. **Screening for seemingly healthy newborns with congenital cytomegalovirus infection by quantitative real-time polymerase chain reaction using newborn urine an observational study**, August 2016, N Engl J Med
- 4 Shiwen Wang, MD PhD, Tongzhan Wang, MD, Wenqiang Zhang, MD PhD, Xiaolin Liu, MD, Xiaofang Wang, MD, PhD, Haiyan Wang, MS. **Cohort study on maternal cytomegalovirus seroprevalence and prevalence and clinical manifestations of congenital infection in China**, October 2016, National Institute for Viral Disease Control and Prevention.
- 5 Kenji Tanimura, Shinya Tairaku, Yasuhiko Ebina, Ichiro Morioka, Satoshi Nagamata, Kana Deguchi, Mayumi Morizane, Masashi Deguchi. **Prediction of Congenital Cytomegalovirus Infection in High-Risk Pregnant Women**, January 2016, Infections Disease Society of America.
- 6 Giuliana Simonazzi, Francesca Cervi, Aloce Zavatta, Laura Pellizoni, Brunella Guerra, Marianna Mastroberto, Antonio Maria Morselli-Labate, Lilliana Gabrielli, Nicola Rizzo and Tizana Lazzarotto. **Congenital Cytomegalovirus Infection: Prognosis Value of Maternal DNAemia at Amniocentesis**, January 2016, Infections Disease Society of America.
- 7 **Prevencion, Diagnostico y Tratamiento de la Infeccion por Citomegalovirus en la Edad Pediatrica**, Septiembre 2012, Guia de practica clinica
- 8 Vincent C. Emery, Tiziana Lazzarotto, **Cytomegalovirus in pregnancy and the neonate**, February 2017, Department of Microbial and Cellular Sciences, School of Biosciences and Medicine, University of Surrey, Guildford, Surrey, UK, Department of Specialized, Experimental and Diagnostic Medicine, University of Bologna, Bologna, Italy
- 8 Fernando Baquero-Artigao, **Actualizacion en infecciones herpeticas congenitas y neonatales: Infeccion por cytomegalovirus y Herpes simple**, Abril 2017, Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Materno- Infantil La Paz. Paseo de la Castellana, Madrid.
- 9 Scott H. James, MD¹ and David W. Kimberlin, MD¹, **Advances in the Prevention and Treatment of Congenital Cytomegalovirus Infection**, February 2016, ¹University of Alabama at Birmingham, Birmingham AL
- 10 David W. Kimberlin, Edward P. Acosta, Pablo J. Sánchez, Sunil Sood, Vish Agrawal, James Homans, Richard F. Jacobs, David Lang, Jose R. Romero, Jill Griffin, Gretchen A. Cloud, Fred D. Lakeman, and Richard J. Whitley, **Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Assessment of Oral Valganciclovir in the Treatment of Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Disease**, June 2017, National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group
- 11 Jun-ichi Kawadaa, Yuka Toriia, Yoshihiko Kawanoa, Michio Suzukia, Yasuko Kamiyaa, Tomomi Kotanib, Fumitaka Kikkawab, Hiroshi Kimurac, Yoshinori Itoa, **Viral load in children with congenital cytomegalovirus infection identified on newborn hearing screening**, January 2015, Journal of Clinical Virology
- 12 A. Alarcón Allen y F. Baquero-Artigao, **Revisión y recomendaciones sobre la prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección posnatal por cytomegalovirus**, Mayo 2010, Grupo de estudio de la infección por citomegalovirus de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica.