

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**



**INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS CONGÉNITO
A NIVEL DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
Y SU COMPORTAMIENTO CLÍNICO**

SAMUEL EVERARDO CORTEZ AXPUAC

**Tesis
Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría
Para obtener el grado de
Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría**

Marzo 2021



Facultad de Ciencias Médicas

Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.OI.145-2021

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): Samuel Everardo Cortez Axtuac

Registro Académico No.: 200910168

No. de CUI : 1861434780307

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Pediatria**, el trabajo de TESIS **INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS CONGÉNITO A NIVEL DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y SU COMPORTAMIENTO CLÍNICO.**

Que fue asesorado por: Dr. Edgar Rolando Berganza Bocaletti, MSc.

Y revisado por: Dr. Mario Herrera Castellanos, MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **marzo 2021**

Guatemala, 16 de noviembre de 2020.

Dr. Rigoberto Velásquez Paz, MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado

Dr. José Arnoldo Saenz Morales, MA.
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades

/rdjgs



2^a. Avenida 12-40, Zona 1, Guatemala, Guatemala

Tels. 2251-5400 / 2251-5409

Correo Electrónico: especialidadesfacmed@gmail.com

Guatemala, 13 de agosto del 2020

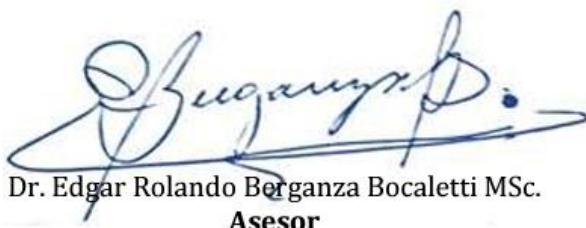
Doctor
Francisco José Montiel Viesca MSc.
DOCENTE RESPONSABLE
**MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS CON
ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA**
Hospital Roosevelt
Presente

Estimado Doctor Montiel:

Por este medio informo que he **ASESORADO** a fondo el informe final de graduación que presenta el Doctor **SAMUEL EVERARDO CORTEZ AXPUAC carne 200910168** de la carrera Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría, el cual se titula: **INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS CONGENITO A NIVEL DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y SU COMPORTAMIENTO CLÍNICO.**

Luego de la asesoría, hago constar que el Dr. **SAMUEL EVERARDO CORTEZ AXPUAC**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el dictamen positivo sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,



Dr. Edgar Rolando Berganza Bocaletti MSc.
Asesor

Guatemala, 13 de agosto del 2020

Dr. Francisco José Montiel Viesca MSc.

Docente Responsable

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría

Facultad de Ciencias Médicas

Universidad de San Carlos de Guatemala

Hospital Roosevelt

Estimado Doctor Montiel:

Por este medio informo que he **REVISADO** a fondo el informe final de graduación que presenta el Doctor **SAMUEL EVERARDO CORTEZ AXPUAC** carne **200910168** de la carrera Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría, el cual se titula: **INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS CONGENITO A NIVEL DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y SU COMPORTAMIENTO CLÍNICO.**

Luego de la revisión, hago constar que el Dr. **SAMUEL EVERARDO CORTEZ AXPUAC**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el dictamen positivo sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

Dr. Mario Herrera Castellanos MSc.
Revisor

DICTAMEN.UIT.EEP.229-2020

27 de agosto de 2020

Doctor

Francisco José Montiel Viesca, MSc.

Docente Responsable a.i.

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría

Hospital Roosevelt

Doctor Montiel Viesca:

Para su conocimiento y efecto correspondiente le informo que se revisó el informe final del médico residente:

Samuel Everardo Cortez Axtuac

De la Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría, registro académico 200910168. Por lo cual se determina Autorizar solicitud de examen privado, con el tema de investigación:

"Infección por citomegalovirus congénito a nivel de sistema nervioso central, y su comportamiento clínico"

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"



Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz, MSc.
Unidad de Investigación de Tesis
Escuela de Estudios de Postgrado

c.c. Archivo
LARC/karin

Acto que dedico a:

Dios:

Maestro del Universo, por su incomparable gracia y abundante misericordia, ya que todo lo que soy, lo que tengo y lo que cosecharé, se lo debo a él; mi amigo, maestro y padre. La razón de vivir. Irremplazable.

Mis Padres:

Samuel Cortez y María de Cortez, por creer en mí, sin ustedes no podría concluir este proyecto de vida. Gracias por dejarme volar fuera del nido. Incondicionales.

Mi Hermano:

Cómplice, amigo, confidente; aunque hoy brindo un minuto de silencio en memoria de él, es una gran motivación para concluir este proyecto de vida. Inolvidable.

Mi Familia y Amigos:

Aportaron fortaleza en tiempos de crisis, invirtiendo tiempo y cariño, haciendo que éste camino fuese más ameno, dándome lecciones de vida y compartiendo días especiales. Entusiastas.

Hospital Roosevelt:

Mi segunda casa, en donde grandes médicos, más que maestros, se convirtieron en familia y amigos; en donde se peleaba contra la muerte en cuestión de segundos, lugar testigo de risas, lágrimas y abrazos de esos pacientes que quedarán grabados en el Corazón, quienes me exigían no fallar, me enseñaron a creer en mí, siendo parte de mi formación.

Universidad de San Carlos De Guatemala:

Grande entre las grandes; a la Escuela de Posgrados de la Facultad de Medicina, quien abre sus puertas para poder formarme, no solo como profesional, si no que también como ser humano.

INDICE

I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. ANTECEDENTES	3
2.1. Historia	3
2.2. Etiología.....	4
2.3. Epidemiología.....	5
2.4. Etapas de la Infección por citomegalovirus	7
2.5. Patogenia e inmunidad	8
2.6. Definición de infección congénita por Citomegalovirus	11
2.7. Manifestaciones Clínicas	12
2.8. Diagnóstico.....	13
2.9. Tratamiento	18
2.10. Estudios Previos	19
III. OBJETIVOS	22
3.1. Objetivo General.....	22
3.2. Objetivos Específicos	22
IV. MATERIAL Y MÉTODOS.....	23
4.1.Tipo de Estudio.....	23
4.2.Población.....	23
4.3.Selección y tamaño de la muestra.....	23
4.4.Unidad de análisis	23
4.5.Criterios de Inclusión y de exclusión	24
4.6.Operacionalización de Variables	24
4.7.Proceso de selección del sujeto	27
4.8.Instrumentos utilizados para la recolección de la información.....	28
4.9.Aspectos éticos de la investigación	30
4.10. Plan de Procesamiento de Datos y Análisis estadístico	31
V. RESULTADOS.....	33
VI. DISCUSION Y ANALISIS.....	41
6.1.Conclusiones	46
6.2.Recomendaciones	47

VII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48
VIII.	ANEXOS	52

INDICE DE TABLAS

Tabla:	Página:
Tabla 1	34
Tabla 2	34
Tabla 3	35
Tabla 4	35
Tabla 5	36
Tabla 6	37
Tabla 7	37
Tabla 8	38
Tabla 9	38

INDICE DE GRÁFICAS

Gráficas:	Página:
Gráfica 1	39
Gráfica 2	39
Gráfica 3	40

RESUMEN

Objetivos: establecer la sensibilidad del método diagnóstico de Reacción en Cadena de la Polimerasa para Detección temprana de infección congénita por citomegalovirus a nivel del sistema nervioso central, correlacionado con signos y síntomas neurosensoriales en el paciente neonatal ingresado en los servicios de Pediatría del Hospital Roosevelt. **Metodología:** Estudio clínico observacional de sensibilidad, transversal, por medio de la técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa, teniendo la muestra por conveniencia, método no probabilístico, en forma de Casos Consecutivos, recolectando la información mediante entrevistas y toma de muestras de sangre, orina y líquido Cefalorraquídeo del paciente neonatal ingresado en los servicios de Pediatría del Hospital Roosevelt. **Resultados:** se evaluaron 14 neonatos, 5 (35%) fueron del sexo femenino, 9 (65%) del sexo masculino, 6 (42%) presentaron RCIU, 9 (65%) BPN, 8 (58%) con prueba positiva en LCR para CMV, de éstos 7 (87%) con TAC cerebral anormal, 6 (75%) presentaron Convulsiones, Alteraciones en Emisiones Oto-acústicas 5 (62%), 3 (38%) Calcificaciones Periventriculares, 2 (25%) microcefalia, 1 (12%) retinopatía. Se encontró asociación estadísticamente significativa para que el valor positivo de una PCR pro-viral para CMV en LCR pueda indicar hallazgos patológicos neurosensoriales en el paciente con infección congénita por CMV, tales como convulsiones con un OR en 15, calcificaciones Periventriculares con un OR de 3 y Alteraciones Oto-acústicas con un OR en 2.5. **Conclusiones:** La presencia del virus en LCR detectado por la prueba de PCR pro-viral, es un indicador de la presencia de alteraciones neurosensoriales en el paciente infectado de forma congénita.

Palabras Clave: infección congénita por citomegalovirus (CMVc), PCR pro-viral, Infección a nivel de Sistema Nervioso Central, Líquido Cefalorraquídeo.

I. INTRODUCCIÓN

Citomegalovirus (CMV) causa a nivel mundial altos índices de mortalidad en neonatos, especialmente en países en vías de desarrollo como Guatemala. La prevalencia de anticuerpos contra CMV es baja en Europa, Australia y algunas partes de Norte América, pero significativamente alta en países subdesarrollados como algunos del continente africano y del suroeste de Asia. La prevalencia de la infección depende en parte de la localización geográfica y de factores socioeconómicos.¹

En la actualidad la infección por citomegalovirus es una de las infecciones con mayores secuelas de tipo neurológico en el ámbito de infecciones por virus, y con mayor daño cuando el tipo de infección es congénito. Actualmente según la CDC aproximadamente uno de cada 200 bebés nace con una infección congénita por CMV. Sin embargo, solo uno de cada cinco bebés con esta infección se enfermará o tendrá problemas de salud a largo plazo. Una vez que el CMV se aloja en el cuerpo de una persona, permanecerá allí de por vida volviéndose a reactivar en casos de inmunosupresión.² Lo que conlleva a repercusión en altos costos de rehabilitación a los individuos para poder reinsertarlos en la sociedad y con ello ser parte de la población económicamente activa.

El Citomegalovirus es la causa más común de infección congénita en Estados Unidos y Europa. En la etapa neonatal tiene incidencia del 0.4 al 2.5 % y seroprevalencia del 50 al 75 %. Del 10 al 20 % de los pacientes que sufren infección congénita tendrán secuelas neurológicas y sensoriales o pérdida de la audición, alteraciones oculares y deterioro en las funciones motoras y cognoscitivas.³

En Guatemala existen pocos estudios relacionados con el problema a estudiar, mencionando entre ellos el de Lucero, A. (2006), un estudio en mujeres embarazadas que consultan a los servicios de maternidad del hospital Roosevelt incluyendo 297 mujeres embarazadas escogidas al azar, encontrando un total de 7.6% a través del método de inmunoensayo ligado a la enzima ELISA, el porcentaje de mujeres con resultado positivo para IgM es alto ya que en la literatura se ha

reportado entre un 3 a 5 %.¹ Esto es de suma importancia ya que nos habla de embarazadas con infección primaria o reactivación del virus durante el período de gestación por lo que sería necesario monitorear a los neonatos nacidos en estas condiciones. Estos resultados son proporcionales a los resultados positivos para infección congénita por Citomegalovirus, siendo bajo esta circunstancia una enfermedad que puede causar daños irreversibles a nivel de sistema nervioso central.

Por lo anterior descrito se evidencia la importancia del abordaje del presente problema, tratando de evidenciar el comportamiento clínico del paciente infectado por citomegalovirus, ya que, al provocar problemas en el desarrollo psicomotor, auditivo, y visual, infieren en el proceso de productividad y desarrollo para la sociedad, siendo éstos tales como: gastos elevados en el tratamiento de duración prolongada, tanto para las familias como para el estado, costos por ayuda profesional y poca o nula inclusión en la población productiva de la sociedad guatemalteca. Además de lo ya mencionado, es importante poder establecer el comportamiento clínico de dicha enfermedad, correlacionándolo en nuestro medio con un método diagnóstico adecuado, el cual es utilizado ya en países de primer mundo, para la detección de infección congénita de la enfermedad, logrando con ello promover la mejora de protocolos en nuestro hospital, estandarizando la utilización de este.

II. ANTECEDENTES

2.1. Historia

Probablemente comenzó cuando Ribbert, describe en 1881 y luego reporta en 1904 "células similares a los protozoos" en los órganos de un bebé que murió de presunta sífilis congénita. En 1921, Goodpasture y Talbot plantearon la hipótesis de que estas células inflamadas, o "citomegalia", eran células huésped que tenían relación con un virus. Durante la primera mitad del siglo XX, el CMV fue reconocible solo por los cambios patológicos que causó en células infectadas, y porque estas células con frecuencia fueron vistas en las glándulas salivales de animales y humanos, el CMV originalmente fue llamado el virus de la glándula salival.⁴

En 1956, el CMV humano fue aislado en cultivo de tejidos por independiente investigadores, Rowe y colegas, Smith, y Weller y colegas. Weller propuso el nombre descriptivo citomegalovirus en 1960. La capacidad de cultivar al CMV en cultivo de tejidos condujo al desarrollo de técnicas serológicas, que en la década de 1960 y la década de 1970 dio lugar a muchas observaciones clínicas y epidemiológicas importantes. Por ejemplo, se descubrió que el CMV infecta a personas de todas las edades en todo el mundo. Para 1962, CMV se estableció como un patógeno significativo del feto y el recién nacido que fue capaz de producir un espectro de manifestaciones clínicas y secuelas neurológicas.⁴

En los años siguientes se multiplicaron los estudios sobre CMV con lo cual se reconoció su distribución mundial y sus efectos en fetos. Casi toda la investigación inicial se concentró en las entidades conocidas de la enfermedad de inclusión citomegálica generalizada (CID), la forma congénita diseminada de la infección.¹ Teniendo que pasar cerca de un decenio más para evidenciar que existían más alteraciones que afectaban regularmente a los neonatos como resultado de la transmisión vertical con la excreción local de virus. Aproximadamente un 10 % de las mujeres excretan virus en vagina o cérvix. Si está presente en el momento del parto, la transmisión es de aproximadamente un 50 %. Los recién nacidos que lo adquieren durante el nacimiento son negativos durante las primeras 3 semanas de

vida y comienzan a excretar normalmente alrededor de las 6 semanas. La ruta más común de transmisión madre-hijo es por la leche materna. La transmisión está relacionada con la presencia de virus en la leche y el tiempo de duración de la lactancia materna.⁵

Sin embargo, después de décadas de investigación, una vacuna exitosa contra el CMV sigue siendo difícil de alcanzar. En 1999, el Instituto de Medicina de la Academia Nacional de Ciencias asignó con alta prioridad el plan para una vacuna con el fin de prevenir la infección por CMV, una acción que fue rápidamente aprobado en 2000 por el National Vaccine Advisory Comité, basado en los costos de por vida para la sociedad y el ser humano. sufrimiento asociado con la enfermedad por CMV en recién nacidos y pacientes con sistema inmune comprometido. Además, un resurgimiento de conciencia del CMV por parte de los funcionarios de salud pública y la comunidad laica comenzó en 2004, brindando esperanza de que la prevención y el tratamiento de la enfermedad por CMV puede convertirse en una prioridad para la investigación, educación y política de salud pública. Por último, un intento de los médicos para tratar la enfermedad por CMV comenzó a fines de los años 60 y principios de los 70, y ahora la infección por CMV se ha convertido en una enfermedad tratable; varios agentes antivirales específicos y efectivos, incluido el ganciclovir (con licencia en 1989), foscarnet (con licencia en 1991) y cidofovir (con licencia en 1996), están disponibles para los médicos para tratar a pacientes gravemente enfermos.⁴

2.2. Etiología

El Citomegalovirus (CMV) humano es miembro del grupo b-herpes virus, que también incluye el virus del herpes humano 6A (HHV-6A), HHV-6B, HHV-7 y una gran cantidad de virus relacionados que infectan a otros mamíferos. El CMV humano es un virus grande y complejo con una morfología característica y un efecto citopático focal distintivo en cultivo de tejidos in vitro. El virus tiene un tamaño aproximadamente de 200 a 300 nm de diámetro; El virión completo está compuesto de un genoma de ADN lineal de doble cadena dentro de una cápside icosaédrica

de 162 capsómeros. La cápside está contenida dentro del cuerpo amorfo. Posee un tegumento compuesto principalmente por numerosas proteínas codificadas por el virus; el tegumento está rodeado por una envoltura de bicapa lipídica derivada del huésped, específicamente del retículo endoplásmico de las células contenido en el compartimento intermedio del complejo de Golgi y que contiene más de 20 glicoproteínas codificadas por el virus. El genoma del CMV humano está compuesto por aproximadamente 235 000 bases, y se empareja con 166 genes codificadores de proteínas.⁶

La típica inclusión citoplasmática observada en células infectadas con CMV representa la acumulación de nucleocápsides y cuerpos densos (tegumento envuelto sin nucleocápside o ADN) en el complejo de Golgi.⁶

El CMV puede producir tanto infección primaria como secundaria. La primoinfección se produce en pacientes que son seronegativos y que nunca se han infectado con el CMV. La infección secundaria representa la activación de una infección latente o una reinfección en una persona con inmunidad seropositiva. Tanto los lactantes como los adultos se pueden infectar por múltiples cepas del virus. Se han encontrado distintas cepas de CMV al mismo tiempo en la orina de los pacientes con SIDA. La enfermedad clínica por CMV puede deberse a infección primaria o secundaria; en la primoinfección, el virus se suele replicar en mayor medida y la enfermedad es más grave. La infección congénita del recién nacido se debe casi siempre a la primoinfección de la madre durante el embarazo.⁷

2.3. Epidemiología relacionada a Infección Congénita por Citomegalovirus

Los estudios cero epidemiológicos han demostrado que la infección con CMV ocurre generalmente de forma asintomática. Sin embargo, la carga de infección por CMV y enfermedad grave puede estar aumentando en ciertos grupos de alto riesgo, como prematuros y recién nacidos, así como en lactantes, niños mayores y adultos con deficiencias inmunes, así como los receptores de trasplantes.⁴

En países desarrollados como Reino Unido y los Estados Unidos, la prevalencia de anticuerpos contra el CMV es del 40 al 60% en poblaciones adultas de estado socioeconómico media-alta y más del 80 por ciento en niveles socioeconómicos más bajos.⁴

Por el contrario, en los países en desarrollo, el 80 por ciento de los niños adquieren CMV cuando alcanzan los 3 años, y casi todas las personas han sido infectadas para la edad adulta; estudios sobre la prevalencia de infección por CMV relacionada con la edad en los Estados Unidos sugiere tres períodos de mayor incidencia de adquisición: primera infancia, adolescencia y en la edad reproductiva.⁴

INFANTES Y NIÑOS: aproximadamente el 1% de todos los recién nacidos nacen congénitamente infectados con CMV.⁴

Algunos otros autores reportan que la infección fetal por CMV es un gran problema de salud pública porque se ha establecido como la fuente más común de infección viral congénita. Tiene un rango de prevalencia global entre 0.2% a 2.4% de todos los nacimientos vivos.⁸

La infección materna por CMV que es primaria o recurrente durante el embarazo puede resultar en un bebé infectado congénitamente con CMV. Sin embargo, la tasa de infección intrauterina, en donde la infección materna es de tipo recurrente, es menor que 1%, mientras que la transmisión al feto ocurre en 32% a 50% por ciento en los casos en los que las madres cursan con primoinfección por CMV durante el embarazo. Así mismo la mayoría de los recién nacidos infectados congénitamente con CMV, son asintomáticos, y los síntomas y las secuelas son mucho más probables en bebés infectados congénitamente como resultado de la infección primaria de la madre durante el embarazo.⁴

Los primeros signos y síntomas son aparentes al nacer en 10 a 15% de todos los niños con infección congénita por CMV. Cada año en los Estados Unidos, esto corresponde a 4,000–6,000 bebés nacidos con enfermedad congénita por CMV sintomática. La infección en el lactante sintomático puede involucrar cualquier órgano y varía desde una enfermedad leve aislada y transitoria hasta una

diseminación fulminante grave que resulta en una mortalidad perinatal de hasta el 20%.⁹

2.4. Etapas de la infección por CMV:

2.4.1. Infección Primaria por CMV, ocurre cuando hay infección reciente/aguda en un individuo que previamente es confirmado con anti-CMV IgG negativo por ELISA. La aparición de anticuerpos IgM anti-CMV específicos en una persona seronegativa es un diagnóstico presuntivo de CMV primario, siempre que se pueda excluir la transferencia pasiva de anticuerpos a través de inmunoglobulina o productos sanguíneos. Debido a la falsa positividad significativa encontrada en los ensayos de CMV IgM, una IgM negativa excluye una infección reciente, pero una IgM positiva requiere pruebas de avidez de IgG para confirmar una infección primaria.⁸

Dicha infección es la base para el desarrollo del presente estudio, teniendo como fin el correlacionar la misma, con la aparición Clínica de síntomas sugestivos de infección congénita y la positividad de estudios complementarios como PCR proviral para CMV.

2.4.2. Infección Recurrente, ocurre cuando las pruebas serológicas o moleculares detectan una nueva infección por CMV en un individuo que tenía anticuerpos IgG anti-CMV documentados previamente al menos 4 semanas durante la vigilancia activa. La infección recurrente puede ser el resultado de la reactivación del CMV latente (endógeno) o la reinfección (exógena).⁸

2.4.3. Reinfeción, se define como la detección de una nueva cepa de CMV que es distinta de la que causó la infección original del paciente. La reinfección por CMV se puede determinar usando secuenciación molecular de regiones específicas del genoma viral o detectando genes polimórficos de la infección viral. Se diagnostica cuando las 2 cepas de CMV son genéticamente distintas.⁸

2.4.3.1. Reactivación, cuando un individuo con antecedentes de seropositividad de IgG desarrolla una infección activa a partir de cepas que no se pueden distinguir, ya sea mediante la secuenciación de regiones específicas del genoma viral o mediante el uso de una variedad de técnicas moleculares que examinan genes conocidos como polimórficos. Se dice que las infecciones reactivadas se deben al CMV latente del ganglio nervioso de los pacientes.⁸

2.5. Patogenia e inmunidad de la infección congénita por Citomegalovirus:

La infección por CMV causa inclusiones intranucleares características de Cowdry tipo A y agrandamiento masivo de las células afectadas. Es esta propiedad de "citomegalia" de la cual CMV adquirió su nombre. Las células citomegalicas (25-40 μm de diámetro) son de dos a cuatro veces más grandes que las células normales, y el núcleo generalmente tiene más de 10 μm de diámetro. La inclusión intranuclear también es grande (hasta 10 μm de diámetro) y está rodeada por un halo intranuclear y luego por la membrana nuclear, lo que da una apariencia característica de "ojito de búho". Las inclusiones basofílicas, granulares e intracitoplasmáticas (2-4 μm de diámetro) también pueden estar presentes en células que tienen inclusiones intranucleares. Estas células grandes representan una infección viral productiva, y las inclusiones nucleares y citoplasmáticas contienen nucleocápsides virales y expresan antígenos específicos de virus. Estas células citomegálicas con frecuencia se asocian con células epiteliales, y su presencia generalmente indica una infección productiva y sintomática con CMV. Las células también pueden infectarse de forma latente con CMV. Estas células pueden expresar el antígeno específico del virus y contener ácido nucleico viral sin producir citomegalia típica o un efecto citopático. La importancia de estas células debe considerarse cuidadosamente dentro del contexto clínico del paciente.⁴

La infección por CMV a menudo causa viruria prolongada, pero rara vez resulta en una disfunción renal significativa. En los pulmones, las células citomegalicas se ven

en el epitelio alveolar y bronquial y están asociadas con la inflamación de las células mononucleares. Los macrófagos alveolares pulmonares también pueden expresar el antígeno viral y contener ADN del CMV. El parénquima cerebral puede estar involucrado, y se pueden observar una variedad de procesos patológicos que incluyen pérdida auditiva neurosensorial. Otros órganos que pueden infectarse o enfermarse con CMV incluyen el hígado, el páncreas, las glándulas suprarrenales, los ojos, los ganglios linfáticos, el corazón, la piel, los huesos, los tractos genitales masculinos y femeninos, el esófago, el estómago, el intestino y la placenta⁴

La patogenia del CMV suele ser similar a la de los demás herpesvirus. Comparte la capacidad para: - Diseminarse de célula a célula en presencia de niveles altos de anticuerpos: el CMV es un virus asociado a las células que infecta y se disemina de una a otra si éstas se fusionan, protegiéndose así de la inactivación mediada por anticuerpos.¹

Al penetrar en el organismo, el CMV infecta a los linfocitos y leucocitos y se disemina por todo el cuerpo en el interior de estas células, las cuales pueden infectarse por partículas virales libres o a través del contacto con otras células. El virus se replica sin causar síntomas y establece una infección latente en el huésped, pudiendo activarse, replicarse y excretarse durante mucho tiempo sin causar sintomatología alguna, con excepción de inmunosupresos y en ocasiones cuando la infección es congénita.¹

Poco se sabe sobre el papel de los factores del huésped fetal o los factores de virulencia viral como determinantes de la gravedad de la infección congénita. Aunque el feto puede considerarse un huésped comprometido, la mayoría de las infecciones fetales por CMV son benignas. Los recién nacidos con infección congénita por CMV que son sintomáticos al nacer a menudo tienen una enfermedad multisistémica similar a la de los huéspedes inmunosuprimidos.⁶

Los hallazgos del sistema nervioso central (SNC), que incluyen microcefalia, calcificaciones intracraneales, proteína elevada del líquido cefalorraquídeo, convulsiones y hallazgos neurológicos anormales, son comunes. Los estudios de autopsia revelan evidencia histopatológica de infección y daño en muchos órganos.

Las células cerebrales de muchos tipos diferentes (nerviosa, glía, ependima, plexo coroideo, meninges, endotelio vascular) tienen lesiones e inclusiones citopatológicas, pero la afectación generalmente es irregular con áreas focales de necrosis. Las células epiteliales con inclusión se encuentran en los canales semicirculares, la membrana vestibular, las cócleas y otras estructuras del oído. Las anomalías óseas temporales con defectos del canal coclear, vestibular y auditivo (displasia de Mondini) se han asociado con sordera en lactantes con infección congénita por CMV. Se pueden ver células citomegalicas y necrosis focal en la retina. El examen de muestras de hígado puede revelar infiltración linfoide periportal, estasis biliar, células con inclusión en los conductos biliares, transformación de células gigantes y necrosis de células parenquimatosas.⁶

El CMV fue reconocido en los estudios histoquímicos de placentas en la década de 1960, Se ha observado una correlación inversa entre la cantidad de CMV en la placenta y los niveles maternos de anticuerpos neutralizantes. Existe evidencia de que el CMV puede usar la transcitosis mediada por el receptor de Fc neonatal para el transporte a través de los sincitiotrofoblastos a los citotrofoblastos subyacentes, lo que influye al final la infección congénita del feto.⁶

Aunque la falta de inmunidad materna se asocia con una infección fetal más grave, la respuesta inmune humoral inadecuada del feto o el recién nacido no parece ser un factor común en la patogénesis. La blastogénesis linfocitaria deteriorada a los antígenos del CMV se encuentra en lactantes con infección congénita por CMV, especialmente aquellos con enfermedad grave; No está claro si este deterioro es el resultado de una infección grave o si indica un papel para la respuesta inmune mediada por células deficientes en la patogénesis.⁶

El seguimiento a largo plazo de los niños con infección congénita por CMV sugiere que las secuelas, como la sordera y la función cognitiva deteriorada, son más comunes y graves cuando la infección congénita por CMV se debe a una infección gestacional primaria.⁶

Las infecciones primarias del CMV materno en el primer trimestre tienen más probabilidades de causar infecciones neonatales que se manifiestan al nacer, con

secuelas (retinitis, sordera, retraso mental) que las infecciones de gestación tardías. Se encontraron anormalidades (por un ultrasonido prenatal, autopsia fetal o examen neonatal) en el 26% de los casos cuando la infección materna primaria ocurrió antes de las 20 semanas de gestación en comparación con el 6% cuando la infección materna fue más tarde en la gestación. Un estudio publicado por Boppana SB, Pass RF, Britt WJ, et al. (1992) de recién nacidos con infección congénita por CMV informó que las secuelas del SNC ocurrieron en el 32% después de la infección materna primaria del primer trimestre, en comparación con el 15% después de las infecciones gestacionales primarias posteriores.⁶

La infección perinatal se debe a exposición a secreciones cervicales infectadas con CMV. El CMV se encuentra en el cuello uterino o la orina de 5 % de las embarazadas y puede atravesar la placenta, en especial si en la infección materna primaria hay viremia.¹

Infecciones postnatales Las infecciones postnatales casi siempre son adquiridas por contacto con diversas secreciones que se sabe están infectadas con CMV, como la orina, saliva, leche y, posiblemente, heces y lágrimas. Para la transmisión de este agente se requiere un estrecho contacto, por lo que es posible que el CMV, como la mononucleosis infecciosa se transmita con el beso. En estos casos, los lactantes por lo común han recibido cierta cantidad de anticuerpos maternos y por ello, las infecciones por CMV adquiridas de manera perinatal tienden a ser subclínicas.¹

Se ha aislado CMV en el cérvix del 13 al 23 % de las mujeres que acuden a centros especializados en enfermedades de transmisión sexual. Se ha aislado CMV en el semen, siendo esta la secreción corporal en la que se encuentran los títulos más elevados.¹

2.6. Definición de Infección Congénita por Citomegalovirus

Se considera CMV congénito si el paciente presenta detección del virus en fluidos corporales, esto durante las primeras 3 semanas de vida, siendo excelentes especímenes para estudio orina y secreciones orales.⁶

Los primeros signos y síntomas pueden aparecer al nacer en 10 a 15% de todos los niños con infección congénita por CMV,⁹ debiendo tener precaución al interpretar los resultados de las pruebas virológicas obtenidas después de los 14 a 21 días de edad, ya que la identificación del CMV luego de ese tiempo, puede representar una adquisición de infección postnatal, típicamente adquirida a través de la lactancia materna.¹⁰

2.7. Manifestaciones clínicas de Infección Congénita por CMV

La enfermedad de inclusiones citomegálicas aparece aproximadamente en un 5 % de fetos infectados y se observa casi exclusivamente en recién nacidos de madres que sufrieron la infección primaria durante el embarazo. Entre 60 – 80 % de los neonatos con CMV sufrirán manifestaciones tales como petequias, hepatoesplenomegalia e ictericia.¹

Las manifestaciones clínicas de la infección congénita por CMV se pueden dividir en hallazgos en el recién nacido y signos de daño en el SNC que generalmente no son completamente aparentes hasta más tarde en la infancia. La literatura refiere que más del 90% de los recién nacidos con infección congénita por CMV parecen sanos al nacer. El 7% de los sujetos infectados tenían petequias, hepatoesplenomegalia, microcefalia, trombocitopenia o ictericia con hiperbilirrubinemia conjugada.⁶ La mayoría de los pacientes (86%) llegan a tener dos o más anomalías en el examen físico además de la prematuridad y el retraso del crecimiento intrauterino. La infección congénita sintomática por CMV presagia una morbilidad sustancial a corto y largo plazo. Algunos autores refieren que 12% de los bebés afectados mueren a las 6 semanas de edad, y la duración media de la hospitalización es de 16 días. Los hallazgos del SNC evidentes al nacer incluyen microcefalia, letargo, hipotonía, mala succión, convulsiones, atrofia óptica, disminución de la sensibilidad auditiva y calcificaciones intracraneales.⁶

En contraste con el mal pronóstico para los pacientes sintomáticos, las secuelas del SNC se detectan en 10% a 20% de los niños con infección congénita por CMV que

son asintomáticos al nacer. El impacto general de la infección congénita por CMV se refleja en las estimaciones de que es una causa principal de sordera neurosensorial y de retraso mental en los niños.⁶

El 56% de los RN tienen afección en SNC observada por ultrasonido 70% por tomografía y 89% por resonancia Magnética. Las afecciones encontradas en SNC por imagen son: atrofia, hidrocefalia paquigiria, lisencefalia, calcificaciones intracraneales, hipoplasia o ausencia del cuerpo calloso. Los hallazgos oftalmológicos incluyen cataratas (7%), opacidad corneal (7%), hemorragia retiniana (5%), cicatrices retinianas (8%). Otras alteraciones incluyen hernia inguinal, neumonitis, hipertensión pulmonar.²⁰

En recién nacidos prematuros o de término con alta sospecha de infección congénita por CMV que presenten en las primeras tres semanas de vida: neumonitis, hepatitis, enteritis, linfadenopatía o meningitis aséptica, debe buscarse intencionadamente la infección por este virus, incluyendo la realización de ultrasonido transfontanelar. Los niños con infección congénita sintomática pueden tener mal pronóstico; 10% a 15% tendrán síntomas al nacimiento como ictericia, hepato-esplenomegalia y petequias, que son los síntomas más frecuentes en neonatos. La hipoacusia es detectable en el 30^a 50% de los casos durante el primer mes de vida.²⁰

2.8. Diagnóstico

El diagnóstico prenatal representa un paso determinante para la prevención de secuelas físicas en el feto y la aplicación del tratamiento adecuado no sólo a la madre sino también al recién nacido, contribuyendo con ello la disminución de gastos de salud pública en la rehabilitación e inserción adecuada a la sociedad del paciente a futuro.

En la actualidad se cuenta con distintos métodos a medida que los investigadores avanzaron y conocieron más acerca de este agente, mencionando los disponibles actualmente en nuestro medio, sin embargo, por el estudio presentadoharemos

énfasis en la metodología de PCR pro viral el cual sirvió como parámetro para la correlación entre la clínica y la infección congénita por citomegalovirus.

2.8.1. Serología

Las pruebas serológicas son útiles para determinar si un paciente ha tenido infección por CMV en el pasado, determinada por la presencia o ausencia de IgG por CMV. Entre estos se encuentran la fijación del complemento, el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA), la inmunofluorescencia anticomplemento, el radioinmunoensayo y la hemaglutinación indirecta.¹¹

La detección de anticuerpos IgM se ha utilizado como indicador de infección aguda o reciente. Hay muchos ensayos diferentes disponibles, pero los ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas (ELISA) son los más utilizados y se basan en preparaciones virales crudas.¹¹

Los ensayos de anticuerpos IgM carecen de especificidad para la infección primaria debido a resultados falsos positivos, porque la IgM puede persistir durante meses después de la infección primaria y porque la IgM puede ser positiva en las infecciones por CMV reactivadas, por lo cual no es el método de elección para el presente estudio.¹¹

los ensayos de anticuerpos IgM carecen de especificidad para la infección primaria debido a resultados falsos positivos, porque la IgM puede persistir durante meses después de la infección primaria y porque la IgM puede ser positiva en las infecciones por CMV reactivadas.¹¹

2.8.2. Cultivo de Células

El método tradicional para detectar CMV es a través del cultivo celular convencional. Este enfoque utiliza muestras clínicas que se inoculan en células de fibroblastos humanos y se incuban y observan durante un período de tiempo que varía de 2 a 21 días. Sin embargo, este método es lento y

requiere de 2 a 3 semanas hasta que un resultado se pueda informar como negativo.¹¹

2.8.3. Antigenemia

Depende del uso de anticuerpos monoclonales que detectan el antígeno viral pp65, una proteína estructural tardía expresada en leucocitos sanguíneos durante la fase temprana del ciclo de replicación del CMV. La antigenemia se mide mediante la cuantificación de núcleos de leucocitos positivos, en un ensayo de inmunofluorescencia para la fosfoproteína de la matriz CMV pp65 en una preparación de citospina de 2×10^5 leucocitos de sangre periférica (PBL). Esta prueba se limita a la detección del virus en leucocitos; La demostración de señales de tinción positiva en los núcleos de los leucocitos indica un resultado positivo. La prueba no solo proporciona un resultado cualitativo, sino que también es cuantitativo, y se correlaciona estrechamente con la viremia y la gravedad de la enfermedad clínica en poblaciones inmunodeprimidas.¹¹

2.8.4. Inmunohistoquímica

Se realiza principalmente en muestras de tejidos o fluidos corporales. Los portaobjetos se hacen de secciones congeladas de muestras de tejido de biopsia (hígado, pulmón) o mediante centrifugación de células en un portaobjetos. Luego, los anticuerpos monoclonales o policlonales contra los antígenos CMV tempranos se aplican y visualizan mediante anticuerpos marcados con fluorescencia o anticuerpos secundarios marcados con enzimas que se visualizan por el cambio de color del sustrato. Los portaobjetos teñidos se examinan luego por microscopía fluorescente o de luz. Esta técnica es más sensible y muy específica en comparación con la microscopía histológica simple, pero requiere mucho trabajo y requiere personal experimentado para leer las muestras. Los resultados falsos negativos también pueden ocurrir debido a la distribución focal del virus.¹¹

2.8.5. Amplificación basada en secuencias de ácido nucleico (NASBA)

El ensayo permite la amplificación basada en la secuencia de un ensayo nucleico específico de ARNm virales no empalmados (expresión de ARNm de pp67 tardía) en un fondo de ADN usando una técnica de amplificación isotérmica específica. Los estudios sugieren que NASBA puede ser más sensible que el análisis de antigenemia para la detección de infección por CMV en sangre. Se pueden almacenar muestras de sangre completa antes de la prueba, y la prueba se puede completar en un día. El método está estandarizado, pero el procedimiento de extracción de ARNm lleva mucho tiempo. Los informes publicados sugieren el uso de transcripciones de ARNm de genes CMV tardíos para un pronóstico confiable. La experiencia con NASBA en pacientes con trasplante, SIDA y SOT ha sido aleatoria.¹¹

2.8.6. Ensayo de captura híbrida

Utiliza sondas de ARN para detectar y cuantificar el ADN viral en un formato de tipo ELISA donde se mide la señal resultante. Debido a que detecta el ADN sin amplificación, su sensibilidad es cuestionable.¹¹

2.8.7. Amplificación de la reacción en cadena de la polimerasa

La PCR para ADN de CMV puede ser cualitativa o cuantitativa, en la que se mide la cantidad de ADN viral en la muestra respectiva. El umbral del método cualitativo debe calibrarse cuidadosamente para evitar la sobredetección. La PCR cuantitativa (PCR en tiempo real) permite la monitorización continua de individuos inmunocomprometidos para identificar pacientes con riesgo de enfermedad por CMV para terapia preventiva y determinar la respuesta al tratamiento. Este método generalmente es más costoso en comparación con el ensayo de antigenemia, pero es rápido y puede automatizarse. Los

resultados generalmente se informan como número de copias / ml de sangre o plasma.

La detección de ADN de CMV en fluidos corporales por PCR también es aceptable y ahora se usa ampliamente.⁶

El diagnóstico prenatal de infección fetal se puede realizar mediante la detección de CMV en líquido amniótico mediante cultivo o PCR.⁶

La transcriptasa inversa (RT-PCR) se puede utilizar para detectar transcripciones de ARNm virales en leucocitos de sangre periférica independientemente de la presencia de ADN. La ausencia de ARNm circulante se asocia con una falta de síntomas asociados al CMV, independientemente de la presencia o ausencia de ADN del CMV, mientras que su presencia se detecta solo en el contexto de la enfermedad. La presencia de CMV IE mRNA se ha demostrado en monocitos y leucocitos polimorfonucleares durante la infección activa por CMV. Sin embargo, parece ser menos sensible que la prueba de antígeno pp65 y la PCR para diagnosticar la enfermedad por CMV.¹⁴

Recientemente, se ha propuesto la cuantificación del ADN del CMV en muestras de líquido amniótico como un medio para evaluar el riesgo de que un feto pueda desarrollar infección o enfermedad. Varios grupos de investigadores han demostrado que una mayor carga viral de ADN del CMV en el líquido amniótico ($\geq 10^5$ GE / ml) se asoció con una infección sintomática en el recién nacido o el feto.^{12, 13} Sin embargo, otros estudios no han podido confirmar una correlación entre los niveles de ADN del CMV y el estado clínico al nacer¹⁴. Por el contrario, la carga viral de CMV en el líquido amniótico se correlacionó con el tiempo durante el embarazo cuando se realizó la amniocentesis, con mayores cargas virales de CMV observadas más tarde en la gestación¹³. Sin embargo, al igual que con la PCR cualitativa en líquido amniótico, incluso cuando el muestreo se realizó en el momento apropiado, se encontró ADN de CMV muy bajo o indetectable por PCR cuantitativa en lactantes infectados con CMV.¹⁴

En resumen, el método gold standard (de oro) para el diagnóstico de infección congénita por CMV es el aislamiento del virus en fibroblastos humanos en las primeras dos semanas de vida. La detección del virus por reacción en cadena de polimerasa (PCR) tiene una sensibilidad del 100 por ciento, mientras que para la determinación de IgM la sensibilidad es del 70,7 por ciento, por lo que la utilidad de ésta última en el diagnóstico de infección congénita por CMV es limitada. La especificidad de ambas pruebas es del 100 por ciento. La determinación del DNA viral en sangre por PCR en el momento del nacimiento parece ser tan sensible y específica como la recuperación del virus en orina¹⁵.

Parte del diagnóstico es la realización de estudios complementarios tales como USG transfontanelar el cual se encuentra alterado hasta en un 56% de los casos, TAC cerebral describiéndose alteración hasta en un 70%, Resonancia Magnética hasta un 89% de los casos.²⁰

El mecanismo de daño en cCMV es una laberintitis, teóricamente hay un daño en varios niveles de la cóclea y por lo tanto, las Emisiones otoacústicas (EOA) debieran ser un método de screening adecuado. Lamentablemente en el cCMV, es un hecho, que aproximadamente la mitad de los casos “pasan” el screening auditivo (screening auditivo falsamente negativo) y las alteraciones son detectadas tardíamente. Aún no está claro si esto se debe a que en el momento del parto no había daño alguno, o no era detectable para las EOA. Como la mayoría de los pacientes con cCMV son asintomáticos al momento de nacer, no hay cómo preseleccionar a quienes conviene realizar PEAT-A. Por esta razón, muchos autores recomiendan realizar el estudio de screening a todos los RN con PEAT-A, aun considerando el aumento en tiempo y eventualmente en el aumento de los costos.²²

2.9. Tratamiento

La terapéutica se basa en la administración de medicamentos antivirales en dos momentos del historial clínico, previo a la concepción o posterior a la concepción, dependiendo del desarrollo de signos y hallazgos clínicos y de laboratorio, los cuales fueron expuestos anteriormente.

2.9.1. Tratamiento antiviral durante el embarazo

Recientemente se ha evaluado la eficacia profiláctica de la gammaglobulina humana anti-CMV (IG-CMV) en mujeres con primoinfección demostrada durante el embarazo. En ese estudio, se documentó infección congénita por CMV en el 16% de las mujeres que recibieron gammaglobulina mensual (100 U/kg) hasta el momento del parto, comparado con un 56% de las que no la recibieron ($p<0,001$)¹⁶

2.9.2. Tratamiento antiviral en el recién nacido

Ganciclovir. El ganciclovir se ha utilizado en neonatos con infección congénita sintomática por CMV en un intento de disminuir sus secuelas. En un estudio aleatorizado de fase III, se estudió la eficacia de ganciclovir intravenoso (12 mg/kg/día en 2 dosis diarias durante 6 semanas) en la prevención de la sordera neurosensorial en niños con infección congénita sintomática y afectación del SNC. No se observó deterioro auditivo en ningún niño tratado con ganciclovir a los 6 meses de seguimiento, en comparación con el 41% de los controles ($p<0,01$).¹⁶ Sin embargo no se ha podido correlacionar mejoría en el desarrollo psicomotor en general, por lo cual el uso de ganciclovir solo se administra por el beneficio de evitar el riesgo de sordera en el paciente.

2.10. Estudios Previos

En Guatemala se han llevado a cabo estudios sobre la frecuencia de la infección por CMV, sin embargo, ninguno que refleje la correlación de la clínica del paciente en referencia a la positividad de la prueba con PCR proviral para la detección de CMV. Ramírez refiere en su tesis que el primer trabajo se realizó en 1965, donde se describieron los primeros seis casos de enfermedad citomegálica en niños los cuales fallecieron.¹

Beargie & Trent en 1973 encontraron infección intrauterina con una frecuencia de 1 % en una población de recién nacidos sépticos del hospital Roosevelt¹. En 1982, Recinos encontró que la frecuencia de CMV como agente etiológico de infección intrauterina era 23 alta al estudiar niños menores de tres meses por medio de un método inmunoenzimático¹. En 1986, Ramírez reportó que en 48 mujeres embarazadas que acudieron al hospital General San Juan de Dios durante los meses de mayo a junio de 1986 se encontró una seropositividad del 64.5 % a CMV utilizando un método inmunoenzimático¹.

En el año 1995, Torselli concluyó que existe una alta prevalencia de infección por CMV ya que en 100 mujeres embarazadas estudiadas en el servicio de post-parto inmediato del hospital Roosevelt, encontró que el 97% eran portadoras de anticuerpos IgG contra el CMV¹.

En el año 2006, en un estudio por Lucero en el Hospital Roosevelt de Guatemala, se realizó la determinación de anticuerpos IgG contra CMV obteniéndose un porcentaje de positividad de 98 % (269/274) e IgM contra CMV a 92 mujeres escogidas al azar encontrando un 7.6 % (7/92) utilizando el método de inmunoensayo ligado a enzima 2 (ELISA). El porcentaje de mujeres con resultado positivo para IgM es alto ya que en la literatura se ha reportado entre un 3 a 5 %. Esto es de suma importancia ya que nos habla de embarazadas con infección primaria o reactivación del virus durante el período de gestación por lo que sería necesario monitorear a los neonatos nacidos en estas condiciones¹.

En la actualidad en Guatemala aun no existen antecedentes de estudios relacionados con el comportamiento clínico de la enfermedad congénita por CMV a nivel de Sistema Nervioso Central, por lo tanto, para la comparación del presente estudio, se toma como referencia la epidemiología encontrada a nivel mundial sobre el comportamiento de dicha enfermedad, y lo descrito hasta ahora.

- Jasso L, (2011) refiere que 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 cognoscitivas. Indica que a diferencia de la rubéola, el CMV es un virus que

no afecta la organogénesis, sin embargo, produce graves daños cerebrales, hepáticos, oculares y auditivos.¹⁷

- Polanco-Marin G. (1996) y Baquero-Artiago F. (2009) Refiere que la posibilidad de seroconversión durante el embarazo es de aproximadamente de 2.0% 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.^{18, 19}
- Suárez (2009) hace referencia a que 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 puede 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.²⁰
- Kylat R (2006) en relación con el diagnóstico indica que un tercio 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 de estos recién nacidos (principalmente en menores de 32 semanas de gestación y 1500 grs. De peso) permite la distinción posterior con las infecciones perinatales transmitidas por leche materna o por aspiración de secreciones vaginales durante el parto.²¹
- En relación con los Factores de Riesgo para desarrollo de secuelas neurológicas, El Catalogo Maestro de Guías de Práctica Clínica publicado por el Consejo de Salubridad General de México hace referencia a que los más comunes para el desarrollo de infección por CMV congénito son ser hijo de madre adolescente, Inmunocompromiso, Prematuridad y de éstos pacientes infectados al tener factores de riesgo como los siguientes, serán un mal pronóstico de muerte, sordera, ceguera o déficit neurológico moderado a grave, tales como: Ultrasonido craneal anormal (OR 8.5, IC 95% 1.5-48), tomografía axial computada de cráneo anormal con OR de 21 (IC 95%, 2.5-195) y potenciales auditivos evocados anormales con OR 8.7 (IC 95%, 1.6-55).²⁰

III. OBJETIVOS

3.1. Objetivo General

3.1.1. Correlacionar la sensibilidad del método diagnóstico de Reacción en Cadena de la Polimerasa con la clínica de la infección congénita por citomegalovirus a nivel del sistema nervioso central, en el paciente neonatal ingresado en los servicios de Pediatría del Hospital Roosevelt

3.2. Objetivo Específico

3.2.1. Describir el comportamiento Clínico de la infección causada por citomegalovirus, a nivel del Sistema Nervioso Central.

3.2.2. Establecer si la positividad de la PCR proviral para Citomegalovirus en LCR puede ser un valor predictor para el hallazgo de signos patológicos en estudios de imagen a nivel del Sistema Nervioso Central.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Tipo y diseño de la investigación

- Enfoque Cuantitativo
- Estudio clínico observacional de sensibilidad, transversal.

4.2. Población:

UNIVERSO: todos los pacientes < de 21 días, ingresado en pisos del departamento de pediatría del hospital Roosevelt desde enero de 2018 hasta diciembre de 2018 con uno de los siguientes signos clínicos y radiológicos a nivel de Sistema Nervioso Central: Hidrocefalia, Microcefalia, Convulsiones y Calcificaciones Periventriculares, sugestivos de infección por citomegalovirus o dos de los siguientes Hallazgos Clínicos No Centrales: Ictericia, Bajo peso al Nacer, Restricción del Crecimiento Intrauterino, Esplenomegalia, Hepatomegalia.

4.3. Selección y tamaño de la Muestra

Paciente < de 21 días, que tenga resultado positivo para citomegalovirus por medio de PCR proviral en líquido Cefalorraquídeo, El esquema de muestreo es no probabilístico, en forma de Casos Consecutivos, donde el investigador elige la muestra por criterios de intervalo temporal o hasta completar el número de la muestra, esto ya que se buscarán todos los casos desde enero del 2018 hasta diciembre de 2018

4.4. Unidad de análisis

- *Unidad Primaria de Muestreo:* paciente neonatal ingresado en el departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt.

- *Unidad de Análisis*: datos epidemiológicos, clínicos y terapéuticos registrados en el instrumento diseñado para el efecto.
- *Unidad de Información*: paciente neonato ingresado en el departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt, y sus registros médicos.

4.5. CRITERIOS DE SELECCIÓN

- Criterios de inclusión
 - Paciente neonato <21 días, ingresado en pisos del departamento de pediatría del Hospital Roosevelt, que posea positiva la prueba de PCR para Citomegalovirus.
 - Paciente que presente uno o más de los siguientes signos clínicos o radiológicos: Hidrocefalia, Microcefalia, Convulsiones, Calcificaciones periventriculares o dos de los siguientes Hallazgos Clínicos No Centrales: Ictericia, Bajo peso al Nacer, Restricción del Crecimiento Intrauterino, Esplenomegalia, Hepatomegalia.
- Criterios de exclusión
 - Padres de familia que no acepten que el paciente sea parte del estudio.
 - Paciente > de 21 días de vida

4.6. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES:

Variables	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Unidad de medida	
Características Materiales	Edad	Tiempo que un individuo ha vivido desde su nacimiento hasta el momento en que se realiza la entrevista.	Respuesta oral a la pregunta oral: ¿Cuántos años de vida tiene usted?	Cuantitativa discreta	Razón	años

	Procedencia	Origen o lugar donde nace la persona.	Respuesta oral a la pregunta: ¿En qué departamento nació usted?	Cualitativa politómica	Nominal	Zona Municipio Departamento
METODOS	PCR Para citomegalovirus en LCR	Reacción en Cadena De La Polimerasa vista en laboratorio, detectando ADN proviral del virus Citomegalovirus utilizando LCR	De laboratorios ROCHE, Serie de Registro 3386-17, midiendo la presencia de ADN viral por medio de reacción en cadena de la Polimerasa.	Cuantitativa dicotómica	Nominal	Reactiv o ≥ 1 UI / ml No Reactivo 0 UI / ml
	PCR Para citomegalovirus en Plasma	Reacción en Cadena De La Polimerasa vista en laboratorio, detectando ADN proviral del virus Citomegalovirus utilizando Plasma	De laboratorios ROCHE, Serie de Registro 3386-17, midiendo la presencia de ADN viral por medio de reacción en cadena de la Polimerasa.	Cuantitativa dicotómica	Nominal	Reactiv o $> \text{ó} = 1$ UI / ml No Reactivo 0 UI / ml
	PCR Para citomegalovirus en Orina	Reacción en Cadena De La Polimerasa vista en laboratorio, detectando ADN proviral del virus Citomegalovirus utilizando Muestra de Orina	De laboratorios ROCHE, Serie de Registro 3386-17, midiendo la presencia de ADN viral por medio de reacción en cadena de la Polimerasa.	Cuantitativa dicotómica	Nominal	Reactiv o $> \text{ó} = 1$ UI / ml No Reactivo 0 UI / ml
CARACTERISTICAS CLINICAS, HALLAZGOS CLINICOS Y DE	Fondo de Ojo	Técnica oftalmológica en donde se observan detenidamente las zonas de la parte posterior del globo ocular, para valoración de su	Presencia o Ausencia de signo de manchas moteadas en el área de la retina.	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Corioretinitis Presente/ Corioretinitis Austente
	Edad	Tiempo que un individuo ha vivido desde su nacimiento hasta el momento en que se realiza la boleta de recolección.	Días de vida correlacionados por fe de edad de paciente	Cuantitativa discreta	Razón	Días

	Hidrocefalia	Trastorno que ocasiona la acumulación de líquido cefalorraquídeo en la cabeza y con ello un aumento de la presión y una expansión del cráneo a un tamaño mayor que el normal	Indice de Evans >0.30 en imagen de TAC cerebral	Cualitativa dicotómica	Nominal	Presente Ausente
	Microcefalia	Trastorno neurológico en el que la circunferencia de la cabeza es más pequeña que la circunferencia promedio para la edad y el sexo del niño	Dos desviaciones estandar por debajo de lo normal para el sexo y la edad, según las tablas de la OMS	Cualitativa dicotómica	Nominal	Presente Ausente
	Calcificaciones Periventriculares	Depósitos de Calcio, en la región periventricular, dado por la atrofia causada por la inclusión del patógeno Citomegalovirus	Presencia de Hallazgo en estudio de Imagen: USG Transfontanelar o Resonancia Magnética	Cualitativa dicotómica	Nominal	Presente Ausente
	Convulsiones	Signo Clínico en el que existen movimientos clónicos, en consecuencia de afectación del área motora cerebral.	Respuesta oral a la pregunta: ¿Ha presentado alguna convulsión el Neonato?	Cualitativa dicotómica	Nominal	Sí No
	IgM en TORCH para CMV	Prueba serológica que determina producción actual del neonato de anticuerpos debido a infección por CMV	Resultado de IgM en resultado de examen serológico: Positivo, Negativo.	Cualitativa dicotómica	Nominal	Positivo Negativo
	IgG en TORCH	Prueba serológica que determina producción pasada	Resultado de IgG en resultado de	Cualitativa	Nominal	Positivo Negativo

	para CMV	de anticuerpos debido a infección por CMV y que son transmitidos al Neonato	examen serológico: Positivo, Negativo.	dicotómica		
Factores de Riesgo maternas	IgM en TORCH Materno para CMV	Prueba serológica que determina infección actual de la madre por algún agente del grupo TORCH	Resultado de IgM en resultado de examen serológico: Positivo, Negativo.	Cualitativa dicotómica	Nominal	Positivo Negativo
	Trombocito-penia	Recuento de Plaquetas por debajo de 150,000/mm ³ en una Hematología o Frote Periférico.	Recuento < a 150,000 PLT Recuento > a 150,000 PLT	Cuantitativa Dicotómica	Nominal	Normal Anormal

4.7. Proceso de selección del sujeto

- Se seleccionó al paciente que cumplió los criterios de inclusión.
- Se enumeró la muestra.
- Se tomó la población de acuerdo con la clínica presentada según el caso de afección a nivel de SNC o no.
- Se procedió a la toma de muestras de LCR, sangre y orina para el procesamiento de la muestra de PCR proviral para la detección de CMV y se anotó en la hoja de recolección de datos.
- Se realizaron pruebas de imagen para la evaluación neurológica del paciente y se anotó en la hoja de recolección de datos.
- El registro de las variables se realizó por médicos residentes de turno y el autor de este trabajo en el servicio de neonatología e infantes del hospital Roosevelt en la boleta especialmente diseñada para la recolección de datos.
- Se procedió a la tabulación de las variables en una hoja de Excel diseñada previamente.
- Se procedió a realizar el análisis estadístico de los datos utilizando Excel Microsoft 365, versión 2017
- Las variables cualitativas se presentaron en proporciones y números absolutos, mientras que las variables cuantitativas se presentaron en medidas de tendencia central.
- Se realizaron gráficas y tablas obtenidas en los resultados del estudio.
- Se realizó un análisis de los datos obtenidos en la investigación las cuales se presentaron en este informe final.

4.8. Instrumentos utilizados en la recolección de información:

4.8..1. Técnicas de Recolección de Datos:

Se realizaron Entrevistas, incluyendo los siguientes datos, los cuales se trasladaron posteriormente a listas de cotejo.

CARACTERISTICAS DE LOS SUJETOS DE ESTUDIO SELECCIONADOS PARA LA MUESTRA:

EDAD DEL PACIENTE: Paciente menor de 21 días de vida: esto con el fin de evidenciar que el paciente sujeto de estudio pertenece al grupo de infectados congénitamente, más allá de esta edad no se puede asegurar que la infección haya sido durante el embarazo.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: se evaluará a los pacientes en cuyo estado clínico se pueda evidenciar historia clínica de los siguientes factores:

- Ictericia: valores de bilirrubinas elevadas para la edad del paciente cuyo valor se encuentre elevado a expensas de la bilirrubina conjugada o directa, esto acompañado de otro de los siguientes hallazgos clínicos
- Macrocefalia > al 95 Percentil de acuerdo a las tablas de crecimientocefálico para la edad del paciente según la OMS
- Microcefalia: < al 10º Percentil en las tablas de crecimientocefálico para la edad del paciente según la OMS
- Hidrocefalia: Índice de Evans >0.30 en imagen de TAC cerebral
- Hepatomegalia: palpación del Hígado 2 cms por debajo del reborde costal, o evidenciado por metodología de imagen.
- Esplenomegalia: palpación del Vaso por semiología, o evidenciado a través de estudios de imagen.
- Convulsiones: sin asociarse a episodio febril.

- Calcificaciones periventriculares evidenciadas por métodos de imagen, aunque se deberá correlacionar con los anteriores hallazgos clínicos, ya que existen otras enfermedades que pueden dar este resultado.
- Restricción del Crecimiento Intrauterino.
- Bajo peso al nacer: < 2500 grs.

Se tomaron los datos de cada paciente objeto de estudio, y se concentraron en una boleta recolectora de información, en donde por apartados se tomará lo siguientes datos, descritos de forma general así:

- Datos Generales del Paciente: en donde se incluyó edad del paciente, sexo, procedencia.
- Datos Generales de la Madre: lugar de residencia, edad, ocupación.
- Antecedentes Prenatales: incluyendo acá si hubo control prenatal, USG realizados, Papanicolau, desarrollo del embarazo.
- Condiciones al Nacer: tipo de parto, lugar de nacimiento, complicaciones.
- Factores Clínicos: los descritos anteriormente.
- Realización de estudios complementarios: estudios de imagen, Punción Lumbar, PCR para CMV en LCR.
- Resultados de laboratorio: resultados de la PCR en LCR.

4.8..2. Instrumentos de Medición:

- **PESQUISA DE CASOS:** los casos fueron obtenidos en los pisos de pediatría y de neonatología, pacientes que cumplan con los criterios de inclusión, tomando como ayuda para la recolección de datos los

expedientes clínicos de los pacientes, y las fichas de entrevistas que se llenarán con el fin de concentrar la información necesaria para lograr desarrollar el estudio.

- **SEGUIMIENTO DE CASOS:** cada uno de los casos de ser necesario se evaluó durante el período neonatal, ya que el objetivo será la detección de Citomegalovirus Congénito, para ello los resultados debieron ser obtenidos en un período no mayor a 21 días, quedando en base de datos el registro de cada paciente y su historial clínico pertinente para el estudio.

- **PROCESO DE MUESTRAS:**

Se procesaron las muestras los días viernes de 8-12 horas, al obtener como mínimo 15 muestras de LCR de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión, el costo fue absorbido por el investigador, necesitando del sujeto de estudio únicamente el consentimiento de los padres para el proceso de dichas muestras.

El Reactivo para la prueba de PCR será comprado en laboratorios ROCHE, identificado con la serie Registro 3386-17, costeado por el investigador, para lo cual el paciente no canceló costo alguno.

4.9. ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN:

- **Principios éticos generales:**
 - Respeto por las personas, por la autonomía, que implica que las personas capaces de deliberar sobre sus decisiones, sean tratadas con respeto por su capacidad de autodeterminación (plasmado en el **consentimiento informado**) además de protección de las personas con autonomía disminuida o deteriorada, que implica que se proporcionará seguridad contra daño o abuso a todas las personas dependientes o vulnerables.

- Beneficencia, indicando maximizar el beneficio y minimizando el daño, garantizando que durante la investigación el sujeto de estudio o familia no se vean afectado en ningún aspecto, además de asegurarse de no causar daño alguno.
- Justicia, teniendo en cuenta la capacidad del investigador para la realización del presente estudio, protegiendo los derechos y bienestar de los sujetos de estudio y sus padres, anteponiendo su bienestar antes de los intereses del estudio.

- **Categoría de Riesgo:**

Se considera que el presente estudio presenta un riesgo categoría II, ya que no se expuso al paciente a un tratamiento, sino más bien se realizó un muestreo por medio de extracción de muestras de líquidos corporales, registrando los datos, con procedimientos que se realizarían de rutina a pacientes que presentan estos síntomas, solo que en éste caso se tomaron a los pacientes bajo normas establecidas, a fin de obtener un resultado más confiable.

4.10. PLAN DE PROCESAMIENTO DE DATOS Y ANALISIS ESTADÍSTICO:

- **Plan de Procesamiento:**

Se asignaron códigos para el proceso estadístico de las variables, creando un cuadro de datos en el Programa de Microsoft Excel 2016, con el fin de tener una matriz de datos de fácil acceso, para su análisis estadístico, tomando en cuenta los siguientes aspectos:

- Se detallaron las variables identificadas y que serán objeto de estudio, según la definición de variables y los instrumentos elaborados.
- Se determinaron las variables que ameritan ser analizadas individualmente o presentadas en cuadros simples.
- Se determinaron las variables que deben cruzarse.

- Se esquematizó en algunos casos el cuadro para determinar la posibilidad del cruce de variables, según el número que debe relacionarse y las escalas de clasificación.
- Se hizo el listado de los cuadros y gráficos que deberán presentarse.

- **Plan de Análisis de Datos:**

Se utilizó el programa estadístico Epidat versión 4.1, con el fin de llevar a un contexto de mayor validez al procesar los datos y analizarlos.

Para poder determinar la sensibilidad de los métodos diagnósticos objetos de estudio se utilizarán cuadros tetra crómicos para calcular el RR entre los valores obtenidos en casos con los distintos factores de riesgo. Si el valor de RR es menor a 1, se interpretará como que no es un factor de riesgo, si es mayor a 1 es factor de riesgo y si es igual a 1 no será significativo.

V. RESULTADOS

Se presentan los resultados de la muestra de pacientes neonatos con diagnóstico de citomegalovirus congénito, obtenidos mediante la tabulación de valores de PCR proviral para la detección de Citomegalovirus congénito.

Primero se presentan características demográficas de las madres y de los pacientes objeto de estudio.

Se presentan consecuentemente los factores de riesgo asociados a incrementar el riesgo de secuelas neurológicas por infección congénita

A continuación, se presentan las características Clínicas del paciente neonato.

Posteriormente se presentan los resultados de los estudios de imagen y laboratorio realizados para descartar lesiones tanto neurológicas como multisistémicas ocasionadas por la infección congénita.

Después se incluyen los resultados obtenidos para la prueba de PCR tanto en LCR, orina y en plasma, lo que haría la diferencia de infección congénita, y especificaría la infección a nivel de SNC.

Finalmente se presenta la correlación clínica de la infección congénita por CMV con la prueba diagnóstica para CMV en LCR por medio de PCR proviral en neonatos del hospital Roosevelt y la correlación entre las pruebas utilizadas para detección de CMVc.

Tabla No. 1

**Características demográficas de las madres de neonatos bajo estudio por
Citomegalovirus congénito, Guatemala 2018**

DATOS MATERNOS		
EDAD	f	%
<18	2	14
18-20	2	14
>20	10	72
PROCEDENCIA	f	%
Guatemala	10	72
Jutiapa	2	14
Quiché	2	14
CONTROL PRENATAL	f	%
Sí	12	85
No	2	15

Fuente: base de datos Estudio Enero a Diciembre 2018

Tabla No. 2

**Características al nacimiento de los neonatos bajo estudio por
Citomegalovirus congénito, Guatemala 2018**

DATOS NEONATO		
SEXO	f	%
M	9	65
F	5	35
RCIU	f	
Sí	6	42
No	8	58
PESO AL NACER	f	
PAN	5	35
BPN	9	65
	f	
PREMATUREZ	7	50
A TERMINO	7	50

Fuente: base de datos Estudio Enero a Diciembre 2018

Tabla No. 3

**Factores de riesgo asociados a enfermedad por citomegalovirus congénito,
y además padecer de secuelas neurológicas, Guatemala 2018**

DATOS GENERALES			
	OR	RR	Valor-p IC 95%
SEXO	0.83	0.93	0.87
IGM ELISA CMV DE LA MAMÁ	1.5	3	0.67
PREMATUREZ	15	4.5	0.04

Fuente: base de datos Estudio Enero a Diciembre 2018

Tabla No. 4

**Características Clínicas de los neonatos bajo estudio por Citomegalovirus
congénito, Guatemala 2018**

HEPATOMEGLIA	<i>f</i>	%
Sí	10	72
No	4	28
HIDROCEFALIA	<i>f</i>	
Sí	2	15
No	12	85
MICROCEFALIA	<i>f</i>	
Sí	3	22
No	11	78
MACROCEFALIA	<i>f</i>	
Sí	0	0
No	14	100
CONVULSIONES	<i>f</i>	
Sí	7	50
No	7	50

Fuente: base de datos Estudio Enero a Diciembre 2018

Tabla No. 5

**Resultados de estudios de medición neurosensorial, serológicos y de imagen de los neonatos bajo estudio por Citomegalovirus congénito,
Guatemala 2018**

IgM CMV	<i>f</i>	%
POSITIVO	9	65
NEGATIVO	5	35
HIPERBILIRRUBINEMIA	TOTAL	%
SÍ	12	85
NO	2	15
TAC CEREBRAL	<i>f</i>	%
Anormal	9	65
Normal	5	35
EVALUACIÓN OFTALMICA	<i>f</i>	%
Anormal	1	7
Normal	13	93
EMISIONES OTOACUSTICAS	<i>f</i>	%
Anormal	6	43
Normal	6	43
No se realizó	2	14
PCR CMV SANGRE	<i>f</i>	%
POSITIVO	4	28
NEGATIVO	10	72
PCR CM ORINA	<i>f</i>	%
POSITIVO	9	65
NEGATIVO	5	35
PCR CMV LCR	<i>f</i>	%
POSITIVO	8	58
NEGATIVO	6	42

Fuente: base de datos Estudio Enero a Diciembre 2018

Tabla No. 6

Medidas de asociación estadística que engloban hallazgos clínicos y radiológicos a nivel de SNC anormales, correlacionándolos con la prueba de PCR positiva en LCR para CMV, en neonatos del hospital Roosevelt, Guatemala 2018

HALLAZGOS CLÍNICOS Y DE IMAGEN			RESULTADOS MÉTODOS ESTADÍSTICOS		
	f	%	OR	RR	Valor-p IC 95%
TAC ANORMAL	7	78	14	2.62	0.01
EOA ANORMAL	5	56	2.5	1.7	0.06
RETINOPATIA	1	11	0.0	1.8	0.28
MICROCEFALIA	2	22	1.6	1.5	0.71
USG TFN	3	33	3	2.25	0.37
CONVULSIONES	6	67	15	4.5	0.02

Fuente: base de datos Estudio Enero a Diciembre 2018

* TAC: tomografía Axial Computada

* EOA: Emisiones Otoacústicas

* CPV: Calcificaciones Periventriculares

Tabla No. 7

Correlación entre PCR proviral en LCR y tipo de Cínica presentada a nivel del SNC en pacientes neonatos del Hospital Roosevelt, Guatemala 2018

RESULTADOS DE PCR EN LCR Y CLÍNICA PRESENTADA		RESULTADOS MÉTODOS ESTADÍSTICOS			
		f	%	RR	Valor-p IC 95%
PCR LCR Positiva + Signos Clínicos Presentes		8	57.14		
PCR LCR Positiva + Signos Clínicos Ausentes		0	0		
PCR LCR Negativa + Signos Clínicos Presentes		4	28.57	1.5	0.21
PCR LCR Ausente + Signos Clínicos Ausentes		2	14.29		

Fuente: base de datos Estudio Enero a Diciembre 2018

Tabla No. 8

**Recuento de Carga Viral de Citomegalovirus en Líquido Cefalorraquídeo
correlacionado con lesión neuorsensorial, en neonatos del hospital
Roosevelt, Guatemala 2018**

Recuento de Carga Viral	f	%	EOA anormales	RR
<150 copias/ml	7	87.5	4	1.75
>150 copias/ml	1	12.5	1	

Fuente: base de datos Estudio Enero a Diciembre 2018

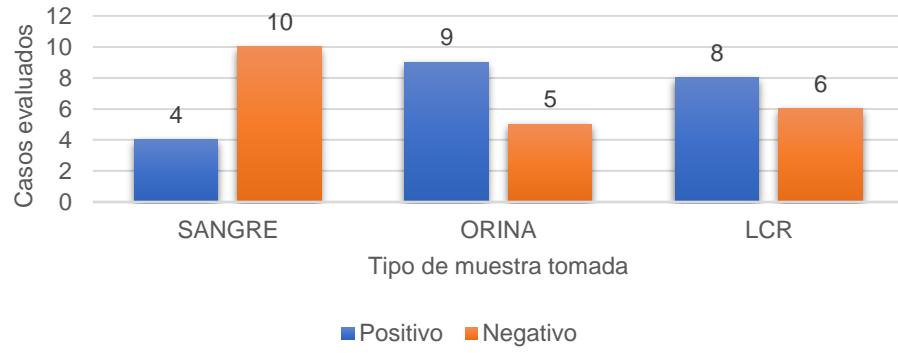
Tabla No. 9

**Correlación entre Prueba Elisa y PCR proviral en LCR, en neonatos del
hospital Roosevelt, Guatemala 2018**

Tipo de Prueba	f	%	
IgM Positiva + PCR LCR Positiva	6	42.9	
IgM Negativa + PCR LCR Positiva	2	14.3	
IgM Positiva + PCR LCR Negativa	3	21.4	
IgM Negativa + PCR LCR Negativa	3	21.4	RR 1.66 OR 3

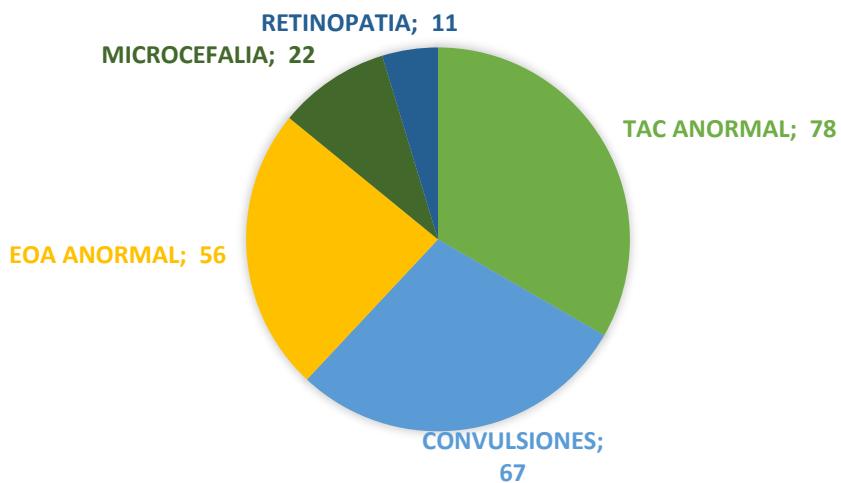
Fuente: base de datos Estudio Enero a Diciembre 2018

Gráfica No. 1
Resultados de PCR proviral para CMV según la fuente biológica



Fuente: base de datos Estudio Enero a Diciembre 2018

Grafico No. 2
 Resultados por % según los hallazgos clínicos y radiológicos tras obtener prueba positiva para CMV en LCR por medio de PCR proviral

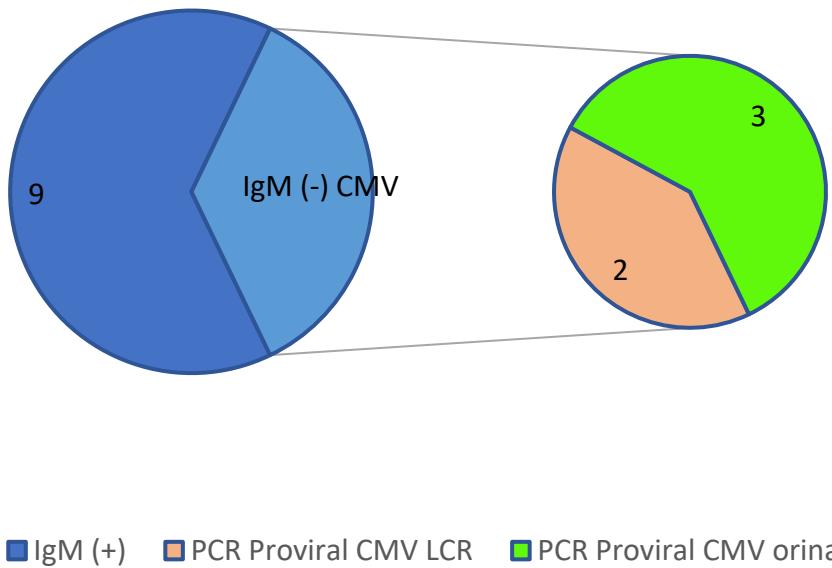


Fuente: base de datos Estudio Enero a Diciembre 2018

* TAC: tomografía Axial Computada

* EOA: Emisiones Otoacústicas

Gráfico No. 3
Correlación entre las pruebas de detección para CMVc



Fuente: base de datos Estudio Enero a Diciembre 2018

VI. DISCUSION Y ANALISIS

Se realizó un Estudio clínico observacional de sensibilidad, transversal, para correlacionar la clínica que presenta el paciente con la positividad de la prueba de PCR proviral en LCR, con el fin de destacar la utilidad de la prueba como valor predictor de padecer algún síntoma en específico a nivel de SNC, lo cual sería útil para justificar el inicio de tratamiento antiviral en pacientes que se demuestre dichos hallazgos. Para establecer esta disyuntiva se consideró necesaria la elaboración de una base de datos, donde se recolectaron las principales características clínicas y factores de riesgo para padecer de citomegalovirus congénito, para ello se tomó como muestra a pacientes neonatos ingresados en los servicios de pediatría del hospital Roosevelt, los cuales presentaban al menos uno de los siguientes síntomas o signos: microcefalia, macrocefalia, hidrocefalia, convulsiones, ictericia, hiperbilirrubinemia, hepato-esplenomegalia, y que a su vez, la madre o el paciente haya cursado con una prueba de Elisa positiva de IgM para Citomegalovirus, posterior se tomó muestras de sangre, orina y LCR para poder realizar la prueba de PCR proviral para Citomegalovirus, la cual detectaría carga viral del mismo, en dichos líquidos corporales.

Relacionado a los datos maternos se evidenció que la edad materna promedio estuvo en un rango de edad mayor a 20 años (72%), lo cual, según la literatura, disminuiría el riesgo de infección congénita; también se evidencia que la mayoría presenta adecuado control prenatal (85%) sin embargo éste no fue efectivo para disminuir el riesgo de transmisión vertical; por último podemos hacer referencia a que un 72% es procedente de la ciudad capital, correlacionándose con lo que la literatura evidencia, indicando mayor infección en personas del área urbana.

En relación con las características de nuestro objeto de estudio, evidenciamos una mayor incidencia del sexo masculino (65%) sobre el sexo femenino (35%), sin embargo, como se plasma más adelante esto no tiene un valor importante para la predicción de quienes se infectan más; se obtienen resultados similares al descrito

en la literatura, en relación con alteraciones en el crecimiento y desarrollo intrauterino, siendo estos un 65% para bajo peso al nacer, y un 48% para RCIU.

Al estudiar los factores de riesgo asociados a mayor probabilidad de infección por CMVc, encontramos según la literatura que la Prematurez está relacionada a ser propiciada por la infección CMVc, obteniendo para este estudio que el 50% de los pacientes cursaron con Prematurez, obteniendo un RR de 4.5, evidenciando así que el ser prematuro apoya la probabilidad de padecer de Citomegalovirus congénito, sin embargo cada caso debe ser individualizado, debiendo estudiar de manera integral al paciente.

Se obtuvo un total de 9 pacientes con prueba positiva para CMV por medio del método de PCR proviral en Orina, lo que aísla a este grupo por definición como el perteneciente a la infección de tipo congénita, sabiendo que la presencia del virus en orina del neonato en los primeros 21 días de vida indicaría la infección intrauterina, de éstos 8 pacientes presentaron también presencia del virus a nivel de LCR, lo que indicaría una infección congénita a nivel del SNC por CMV.

Con relación al sexo, el 65% de los pacientes fue masculino, sin embargo, con un valor de RR de 0.93 no se considera que el ser de sexo masculino o femenino aumente el riesgo de infección por CMVc a nivel de SNC

El 65% de los pacientes presentó Bajo Peso al Nacer (BPN), obteniendo para esta variable un RR de 1.5 al correlacionarlo con infección CMVc a nivel de SNC, lo cual indicaría que la probabilidad de Nacer con BPN al tener infección CMVc, aumenta.

En lo referente a la correlación clínica de la infección congénita para CMV con relación a la positividad de la prueba para PCR en LCR se logró establecer lo siguiente: el 78% de los pacientes con prueba positiva en LCR para CMV, presentaron alteración en TAC cerebral, estableciendo en éste estudio que, con un IC del 95% (valor de p 0.01), la positividad de la PCR en LCR tiene significancia

para correlacionarse con hallazgos anormales en un estudio de TAC cerebral, además con un valor de OR de 14 se establece que el tener una prueba positiva de PCR en LCR para CMV aumenta la probabilidad de evidenciar hallazgos patológicos en una TAC cerebral, siendo esto de suma importancia, ya que según la literatura el 70% de los pacientes con infección CMVc, presentan hallazgos patológicos en una TAC, aunque no existan síntomas ni hallazgos clínicos evidentes, siendo así que los cambios morfológicos a nivel cerebral podrían predecir las secuelas neurológicas y factores de mal pronóstico a futuro para el paciente, ya que según la literatura con un OR de 21 el presentar esto, aumenta 21 veces más la probabilidad de muerte o déficit neurológico.

Con un valor de OR de 2.5 se puede establecer que la probabilidad de existir alteración auditiva aumenta si se obtiene una prueba positiva en LCR para Citomegalovirus, sin embargo, con un IC del 95% (valor de p. 0.06) no se establece significancia estadística que indique relación entre dichas variables, lo que conllevará al seguimiento de dichos pacientes, evidenciando por medio de la literatura que ésta es la mayor afección que presentan los pacientes. En total el 56% de los casos que presentaron prueba de PCR positiva en LCR, también presentaron alteración auditiva, obteniendo un valor esperado según lo descrito en la literatura, el cual es entre 30-50% del total de los casos, % que puede detectarse durante el primer mes de vida según el consenso mexicano del Catálogo Maestro que contiene la Guía Clínica para tratamiento de Pacientes con CMV.

Un total de 22% de los pacientes con prueba positiva de PCR pro-viral en LCR para CMV presentaron microcefalia. Obteniendo un valor de OR de 1.6, lo cual indica que existe la probabilidad de presentar microcefalia cuando la prueba para CMV en LCR es positiva, sin embargo, no se logró establecer significancia estadística, ya que con un IC del 95% (valor de p. 0.71) no se encuentra relación entre dichas variables.

Con relación a las convulsiones en pacientes con prueba positiva de PCR para CMV en LCR se pudo evidenciar con un IC de 95% (valor de p. 0.02) que existe significancia estadística para correlacionar que, si un paciente <22 días de vida tiene una prueba positiva en LCR para CMV podrá evidenciar algún tipo de cuadro convulsivo, ello asociado a infección CMVc a nivel de SNC; con OR de 15 se puede correlacionar que la probabilidad es de 15 veces mayor de padecer convulsiones cuando se tiene una PCR positiva para CMV que aquellos pacientes que tienen la prueba negativa, siendo para el presente estudio un total de 67% de los pacientes que cursaron con este cuadro clínico, teniendo mayor porcentaje respecto a lo reportado en la literatura, el cual es entre un 12-17%, indicando que se puede evidenciar desde el 2do. Día de vida²⁰.

Al hablar del USG transfontanelar en pacientes con prueba positiva de PCR para CMV en LCR se pudo evidenciar con un IC de 95% (valor de p. 0.37) que no existe significancia estadística para correlacionar dichas variables, indicando que pueden o no encontrarse hallazgos patológicos en dicho estudio de imagen, lo cual no respaldaría infección por CMVc a nivel de SNC, sin embargo el valor de OR de 3 indica que la probabilidad que las calcificaciones periventriculares se evidencien en el paciente cuando cursa con una prueba positiva para PCR por citomegalovirus en LCR es de 3 veces más con respecto a los que tienen una prueba negativa. Siendo un 33% de los pacientes con prueba positiva para CMV por medio de PCR en LCR, que evidenciaron estos hallazgos en USG transfontanelar, quedando por debajo de lo reportado por la literatura que es del 56%²⁰, infiriendo que dichos datos pueden variar ya que el estudio es operador dependiente por lo cual puede existir un fallo en el reporte de este, al no ser el mismo clínico que realiza los estudios.

Para la carga viral en LCR el 87.5% resultó en conteo menor a 150copias/ml, esto con un OR de 1, lo que indicaría no haber dependencia entre el conteo de carga viral y el tipo de Clínica que pueda presentar el paciente, y como refiere Suárez (2009), se debe tomar en cuenta que el 90% de los individuos con infección

congénita son asintomáticos al nacimiento y el 80% de los sobrevivientes pueden desarrollar secuelas neurológicas.

En relación al tipo de prueba para el diagnóstico de CMVc, se establece tras obtener un RR de 1.66 y un OR de 3, que la probabilidad de tener una prueba positiva en LCR para PCR aumenta si se obtiene una prueba positiva IgM, debiéndose individualizar cada caso, ya que la sensibilidad de dicha prueba no la hace ser de elección para el diagnóstico de CMV congénito.

Dentro del estudio se tuvieron 2 pacientes fallecidos, con PCR positiva para CMV en LCR, no se estableció si la causa de muerte fue exclusivamente a la infección por dicho agente, ya que uno de ellos curso con prematuoría extrema complicando así el cuadro clínico y el otro con muy bajo peso al nacer, sin embargo, el cuadro clínico presentado era el relacionado con la infección descrita. Fallecieron a los 18 días y 32 días respectivamente. Resaltando que según estudios el 20% de los pacientes con CMVc puede fallecer, Suárez (2009).²⁰

6.1. CONCLUSIONES

- 6.1.1 Con un IC 95% de forma general no se encontró asociación estadísticamente significativa entre una prueba positiva de PCR proviral para CMV en LCR y la presencia de hallazgos patológicos neurosensoriales en el paciente con infección congénita por CMV, pese a la obtención para cada variable de un OR > a 1 y RR > a 1, siendo el más significativo las convulsiones con un OR de 15 y un RR de 4.5, como menor pero significativo las alteraciones otoacústicas con un OR de 2.5 y un RR de 1.7, y en relación a estudios complementarios, los hallazgos en TAC cerebral, son los que sobresalen, con un OR de 14
- 6.1.2 El comportamiento clínico en los casos evaluados fue similar al descrito en la literatura evidenciando desde convulsiones en un 75% de los casos hasta alteraciones oftálmicas en un 12% de los casos, esto según la edad de los pacientes objetos de estudio, los cuales tuvieron la prueba positiva para CMV por medio de PCR proviral en LCR.
- 6.1.3 Con un IC 95% se concluye que la positividad de una prueba para CMVc por medio de PCR proviral en LCR puede correlacionarse a la aparición de hallazgos clínicos neuropatológicos específicos, tales como cuadro convulsivo en el paciente, y alteración evidenciada en TAC cerebral, ayudando a predecir así la probabilidad de daño neurosensorial, encontrando valores similares a los descritos en la literatura, tales como TAC cerebral anormal en el 87% de los neonatos con un OR de 14.

6.2 RECOMENDACIONES

- 6.2.1. Establecer la toma de muestra de LCR para la realización de PCR proviral como apoyo del estudio integral del paciente neonato ante la sospecha que curse con infección por CMVc, estableciendo que éste puede ser de apoyo como valor predictor de la evolución neurológica del paciente.
- 6.2.2. Para la correlación entre la alteración clínica neurosensorial de un paciente con la prueba positiva para CMV por PCR proviral en LCR, se recomienda individualizar a cada paciente, ya que factores como Prematurez, Bajo peso al nacer, Restricción del Crecimiento Intrauterino, entre otros, pueden establecer patologías que puedan desarrollar alteraciones a nivel de SNC similares a los producidos por CMVc.
- 6.2.3. Aunque no se establezcan alteraciones en estudios de imagen y en estudios neurosensoriales complementarios para esta enfermedad, se debe dar el seguimiento pertinente al paciente con el fin de disminuir el daño neurosensorial a largo plazo, sabiendo que hasta el 90% de los pacientes al nacimiento serán asintomáticos y hasta el 85% de ellos presentarán hipoacusia o sordera en los primeros 2 años de vida.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Lucero, A. (2006). *Porcentaje de positividad de la infección por citomegalovirus en mujeres embarazadas que asisten a la maternidad del hospital Roosevelt*. Tesis de Maestría. Universidad de San Carlos de Guatemala.
2. Centro para el control y la prevención de enfermedades. (febrero 2016) Acerca del Citomegalovirus y la infección congénita por CMV. [Internet]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/cmv/hearing-loss.html>
3. Martínez Contreras, A., Lira, R., Soria, C., Hori, S., Maldonado, A., & Rojas, O. et al. (2015). Citomegalovirus: infección congénita y presentación clínica en recién nacidos con síndrome de dificultad respiratoria. *Revista Médica Instituto Mexicano De Seguro Social*, (53), 286-293. Retrieved from <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2015/im153i.pdf>
4. Feigin, R. (2009). *Feigin & Cherry's textbook of pediatric infectious diseases* (6th ed., p. 2022-2037). Philadelphia: Saunders/Elsevier.
5. Festary, A., Kourí, V. (2016). Manejo de las infecciones por citomegalovirus y virus herpes simple en gestantes y recién nacidos. *Revista Cubana Obstet Ginecol*, 42(1), 23-34.
6. Long, S., Pickering, L., & Prober, C. (2009). *Principles and practice of pediatric infectious diseases* (3rd ed., pp. 1029-1036). Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier, Inc.
7. Mandell, G., Bennett, J., & Dolin, R. (2012). *Mandell, Douglas y Bennett, enfermedades infecciosas* (7th ed., pp. 1983-2000). Barcelona: Elsevier.
8. Abdullahi Nasir, I., Babayo, A., & Shehu, M. (2016). Clinical Significance of IgG Avidity Testing and Other Considerations in the Diagnosis of Congenital

Cytomegalovirus Infection: A Review Update. *Medical Sciences*, 4(1), 5. doi: 10.3390/medsci4010005

9. Schleiss, M. (2008). Congenital cytomegalovirus infection: Update on management strategies. *Current Treatment Options In Neurology*, 10(3), 186-192. doi: 10.1007/s11940-008-0020-2
10. Schleiss M. R. (2006). Role of breast milk in acquisition of cytomegalovirus infection: recent advances. *Current opinion in pediatrics*, 18(1), 48–52. <https://doi.org/10.1097/01.mop.0000192520.48411.fa>
11. Ross, S. A., Novak, Z., Pati, S., & Boppana, S. B. (2011). Overview of the diagnosis of cytomegalovirus infection. *Infectious disorders drug targets*, 11(5), 466–474. <https://doi.org/10.2174/187152611797636703>
12. Lazzarotto, T., Varani, S., Guerra, B., Nicolosi, A., Lanari, M., Landini M.P. (2000). Prenatal indicators of congenital cytomegalovirus infection. *J. Pediatric*, 137(1), 90–95. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
13. Gouarin, S., Gault, E., Vabret, A., Cointe, D., Rozenberg, F., Grangeot-Keros, L., Barjot, P., Garbarg-Chenon, A., Lebon, P., Freymuth, F. (2002). Real-time PCR quantification of human cytomegalovirus DNA in amniotic fluid samples from mothers with primary infection. *J. Clin. Microbiology*, 40(5), 1767–1772. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
14. Goegebuer, T., VanMeensel, B., Beuselinck, K., Cossey, V., VanRanst, M., Hanssens, M., Lagrou, K. (2009). Clinical predictive value of real-time PCR quantification of human cytomegalovirus DNA in amniotic fluid samples. *J. Clin. Microbiology*, 47(3), 660–665. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

15. Marquez, L. (2008). Infecciones congénitas del sistema nervioso central. *Acta Neurol Colomb*, 24(1). https://www.acnweb.org/acta/2008_24_1s_8.pdf
16. Nigro, G., Adler, S., Best, A., and Congenital Cytomegalovirus Collaborating Group. (2005) Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med.* 353,1350–62.
17. Jasso, L. (2011), Infecciones congénitas de baja frecuencia en los neonatos. Algunos aspectos relevantes. *Bol Med Hop Infant Mex.* 68, 7-20.
18. Polanco, M., Puerto, F., Puerto-Solís, M., González-Losa, M., Albertos-alpuche, N., Baeza-Bacab, M. Prevalencia e incidencia de infección por citomegalovirus en mujeres embarazadas del estado de Yucatán, México. *Rev Biomed.*, 7(3),127–31.
19. Baquero-Artigao, F., & Grupo de estudio de la infección congénita por citomegalovirus de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. (2009, December). Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre el diagnóstico y el tratamiento de la infección congénita por citomegalovirus. In *Anales de Pediatría* (Vol. 71, No. 6, pp. 535-547). Elsevier Doyma.
20. Guía de Práctica Clínica. (2013). Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Infección por Citomegalovirus en la Edad Pediátrica: B25X Enfermedad debida a virus citomegálico. Catalogo Maestro de Guías de Práctica Clínica IMSS-610-13, 1-18.
21. Kylat, K. (2006) Infección congénita por Citomegalovirus. *Ranjit I Eur J Pediatr* 165, 773–778.
22. Cohen, J., Cohen, M. (2014). Citomegalovirus Congénito: Rol Etiológico en la sordera del Niño. *Rev Med Clin Condes.*, 25(3), 425-431.

23. Lefebvre, F., Gagnon, M. M., Luu, T. M., Lupien, G., & Dorval, V. (2016). In extremely preterm infants, do the Movement Assessment of Infants and the Alberta Infant Motor Scale predict 18-month outcomes using the Bayley-III?. *Early human development*, 94, 13-17.
24. Cannie, M. M., Devlieger, R., Leyder, M., Claus, F., Leus, A., De Catte, L., & Bernaert, A. (2016). Congenital cytomegalovirus infection: contribution and best timing of prenatal MR imaging. *European radiology*, 26(10), 3760-3769.
25. Pinninti, S. G., Rodgers, M. D., Novak, Z., Britt, W. J., Fowler, K. B., Boppana, S. B., & Ross, S. A. (2016). Clinical predictors of sensorineural hearing loss and cognitive outcome in infants with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *The Pediatric infectious disease journal*, 35(8), 924-926.
26. Frenkel, L. D. (2016). Comparing Congenital Zika and Cytomegalovirus Affliction. *The Pediatric infectious disease journal*, 35(12), 1371-1372.

VIII. ANEXOS

Características de los Neonatos incluidos en el presente estudio:

CARACTERISTICAS GENERALES

SEXO	(M/F)
EDAD GESTACIONAL	(>34 SEMANAS)
DÍAS DE VIDA	(0-21 días)
PROCEDENCIA CAPITAL	(%)
EDAD MATERNA	(Grupo etario)
TIPO DE PARTO	(PES/CSTP)

CARACTERISTICAS CLINICAS:	DATOS REFERENTES:
BAJO PESO AL NACER	(Grupos por Peso al nacer)
RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO	(Número de casos)
ICTERICIA	(Número de casos)
HEPATOMEGLIA	(Número de casos)
ESPLENOMEGALIA	(Número de casos)
MACROCEFALIA	(Número de casos)
MICROCEFALIA	(Número de casos)
HIDROCEFALIA	(Número de casos)
CALCIFICACIONES PERIVENTRICULARES (CP)	(Número de casos)
CONVULSIONES	(Número de casos)
PCR para Citomegalovirus en LCR POSITIVA	(Número de casos)
PCR para Citomegalovirus en LCR NEGATIVA	(Número de casos)



**INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS
CONGÉNITO A NIVEL DEL SISTEMA
NERVIOSO CENTRAL**
**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE
GUATEMALA**
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



Fecha: _____

Instrucciones:

Los datos deben ser escritos con lapicero azul y los números de acuerdo al modelo indicado por la OMS para recolección de datos antropométricos, no se deben realizar tachones ni uso de corrector para no tener evidencia de alteración de datos encontrados a la hora de la evaluación y los referidos por la madre entrevistada.

PARTE I

1. Datos Maternos

Utilizar dos decimales

1. Edad Materna: _____
2. Procedencia: _____
3. Tipo de Parto: _____
4. IgM para CMV _____
5. IgG para CMV _____
6. Control Prenatal _____

II PARTE (Datos clínicos de niños/as menores de 22 días)

2. Datos generales

Edad: _____ días

Sexo: _____

Peso al Nacer: _____ Kg.

Talla: _____ cms

3. Datos clinicos	SI	NO
Bajo Peso AL Nacer:	_____	_____
RCIU	_____	_____
Circunferencia Cefálica	_____	_____
Hepatomegalia	_____	_____
Esplenomegalia	_____	_____
Ictericia	_____	_____
Macrocefalia	_____	_____
Microcefalia	_____	_____
Hidrocefalia	_____	_____
Calcificaciones Periventriculares	_____	_____
Prematurez	_____	_____

4. Datos de laboratorio:

4.1 IgM para CMV	_____
4.2 IgG para CMV	_____
4.3 BBSS Total	_____
4.4 BBSS indirecta	_____
4.5 BBSS directa	_____
4.6 USG TFN	_____
4.7 TAC cerebral	_____
4.8 PCR pro viral para CMV	_____
4.9 Emisiones Otacústicas	_____

5. Infección Congénita por CITOMEGALOVIRUS

Recuento Carga Viral LCR _____
 Recuento Carga Viral ORINA _____
 Recuento Carga Viral SANGRE _____

6. CORRELACIÓN CLINICO NEUROLÓGICA CON PCR PROVIRAL

Presente

Ausente

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El Autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS CONGENITO A NIVEL DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL, Y SU COMPORTAMIENTO CLÍNICO para pronósticos de consulta académica, sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala, lo que conduzca a su reproducción, comercialización total o parcial.