



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD  
AUTÓNOMA DE PUEBLA**



FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS DE POSGRADO DEL ÁREA DE LA SALUD

HOSPITAL PARA EL NIÑO POBLANO

DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

**“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS PACIENTES  
CON DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS ATENDIDOS  
EN EL HOSPITAL PARA EL NIÑO POBLANO EN EL PERÍODO DE 2000 A  
2013”**

TESIS PROFESIONAL PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:

**PEDIATRÍA**

PRESENTA:

**Dra. Rosa María López López**

Asesores:

**Dra. María Lucía Pérez Ricárdez**

Infectóloga pediatra. Asesora Experta

**MC. Froylán Eduardo Hernández Lara González**

Nefrólogo pediatra. Asesor Metodológico

Heroica Puebla de Zaragoza, Puebla. Noviembre 2014

## **AGRADECIMIENTOS**

Este apartado sería el más extenso de todos, sin embargo, trataré de ser breve y concreta.

Gracias a Dios y a la vida que me dieron salud suficiente y que me pusieron en este camino, en esta profesión, en este hospital, en este momento.

Gracias a mis asesores por toda la enseñanza, por retrasar sus propias actividades y abrir un espacio para realizar este proyecto. Este trabajo, es también suyo.

Gracias al Hospital para el Niño Poblano y al departamento de enseñanza por darme la oportunidad, por recibirme y por formarme como pediatra. Por muchas razones, fue la mejor decisión que pude haber tomado y sin duda alguna, fue la lección más satisfactoria médica y emocionalmente hablando. Ahora también lo considero mi casa.

Gracias a mi esposo, por su apoyo incondicional. Gracias por ser mi colega en el hospital y mi compañero en la vida. Qué más puedo pedir.

Gracias a mi hermana, mi mejor amiga, por darme comida y cobija durante casi tres años de residencia.

Pero el agradecimiento más grande y a quienes además, dedico esta tesis, es a mis padres por que sin ellos, sin su apoyo, sin su educación, sin su amor, yo no hubiera escogido este camino, ni esta profesión, ni este hospital, en ningún momento. Sin ellos, no sería lo que soy ahora y no estaría parada dónde hoy me encuentro.

Sin todos ustedes, esto no hubiera sido posible, así que, a todos ustedes: Gracias.

## ÍNDICE

1. Resumen.....	5
2. Antecedentes.....	7
2.1 Antecedentes generales.....	7
2.2 Antecedentes específicos.....	12
3. Planteamiento del problema.....	14
4. Justificación.....	15
5. Hipótesis.....	16
6. Objetivos.....	17
6.1 Objetivo general.....	17
6.2 Objetivos específicos.....	17
7. Material y métodos.....	18
7.1 Diseño del estudio.....	18
7.2 Ubicación temporal.....	18
7.3 Estrategia de trabajo.....	18
7.4 Muestreo.....	18
7.5 Definición de las variables y escalas de medición.....	20
7.6 Definiciones operacionales.....	21
7.7 Formato de recolección de datos.....	21
7.8 Análisis de datos.....	21
7.9 Diseño estadístico.....	21
8. Logística.....	22
8.1 Recursos humanos.....	22
8.2 Recursos materiales.....	22

8.3 Recursos financieros.....	22
8.4 Cronograma de actividades. Gráfica de Gantt.....	23
9. Bioética.....	24
10. Resultados.....	25
11. Discusión.....	33
12. Conclusiones.....	36
13. Bibliografía.....	37

# CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL PARA EL NIÑO POBLANO EN EL PERIODO DE 2000 A 2013

## 1. RESUMEN

**Antecedentes:** El Citomegalovirus es un virus de distribución mundial. Puede afectar a cualquier grupo pediátrico. Afecta del 2 al 6% de los recién nacidos. Presenta una frecuencia de 40,000 casos por año en Estados Unidos. En la mayoría de los casos se presenta asintomático, sin embargo si el paciente cursa con alguna co-morbilidad o se encuentra en un estado de inmunosupresión, es posible que curse con afectación sistémica. La complicación más importante es la insuficiencia hepática. La secuela más frecuente en pacientes recién nacidos afectados es la hipoacusia. El tratamiento de elección es el Ganciclovir.

**Objetivos:** Identificar características clínicas y epidemiológicas de pacientes con diagnóstico de infección por Citomegalovirus (CMV) atendidos en el Hospital para el Niño Poblano (HNP) en el periodo de 2000 a 2013.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo, descriptivo, observacional, de corte transversal. Se identificaron expedientes electrónicos del HNP con diagnóstico de infección por CMV, periodo 2000-2013. Se analizaron: edad, sexo, estancia en guarderías, estación del año, comorbilidades, cuadro clínico, transaminasas, linfocitosis atípica, citología urinaria, tratamiento, complicaciones, estancia intrahospitalaria y defunciones. La información se vació en base de datos para análisis.

**Resultados:** 61 pacientes con infección por CMV. Con una prevalencia de 1.8 casos por cada 1,000 egresos hospitalarios, destacando el 2010. El grupo de edad predominante fue el de lactantes 75.4%. Más frecuente en masculinos (54%). La mayoría de casos se presentaron en verano y otoño.

21.3% de los casos residían en la Ciudad de Puebla. La fiebre y la hepatomegalia fueron las manifestaciones clínicas más frecuentes nuestro estudio. La comorbilidad más observada fue serología positiva para Epstein Barr concomitante en 22%. El tratamiento en la mayoría de los que recibieron antiviral fue Ganciclovir, 92%. Las complicaciones encontradas y posteriormente las defunciones registradas, están relacionadas con insuficiencia hepática en un 59%.

**Conclusiones:** Prevalencia de infección por CMV 1.8/1000 egresos. Consideramos que hay sub-reporte. Sospechar infección por CMV en todo lactante masculino que curse con fiebre y hepatomegalia. La determinación serológica positiva se asoció a cuadro clínico. La concentración de IgM no guardó relación con la gravedad de la enfermedad. Los pacientes se estudiaron tardíamente cuando la concentración de IgM disminuye. No se realizó tamiz auditivo a los pacientes menores de 1 año. Es conveniente realizar prueba auditiva a todos los pacientes menores de un año para identificar hipoacusia como secuela.

## **2. ANTECEDENTES**

### **2.1 ANTECEDENTES GENERALES**

El Citomegalovirus (CMV) es miembro de la familia Herpesviridae que se caracteriza por tener DNA de doble cadena. Su tamaño tiene un rango de 100 a 200 nm de diámetro (1). Cuenta con cuatro clases de mRNA, una cápside proteica y una cubierta lipo-proteínica. Se replica en el núcleo celular y puede originar una infección lítica y productiva o una infección latente (2). La replicación del virus se acompaña de la producción de grandes inclusiones intranucleares y de inclusiones cito-plásmicas más pequeñas (2).

Es más frecuente en países subdesarrollados (1). En Estados Unidos la seroprevalencia de Citomegalovirus es de 50% (5). El hacinamiento y la deficiente higiene personal favorecen una propagación rápida en países subdesarrollados (2).

Se adquiere por contacto directo con cualquier fluido corporal como lo es la saliva, lagrimas, orina, heces, leche materna, sangre (1). Una vez infectado, el individuo probablemente sea portador del virus toda la vida. Suele permanecer en estado latente, sin embargo, los síndromes de reactivación del CMV aparecen con frecuencia si se produce un deterioro de la inmunidad mediada por linfocitos T, como sucede después de un trasplante de órgano o vinculado a una neoplasia linfóide o con algunas inmunodeficiencias adquiridas, especialmente la debida a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (2).

El dato característico de esta infección es la aparición de linfocitos atípicos en sangre periférica, estas células son predominantemente linfocitos T CD8+ activados (2). Los resultados de diversos experimentos sugieren que las citocinas tales como INF gamma, INF-alfa, IL-6, IL-8 y óxido nítrico participan en el desarrollo de enfermedad por Citomegalovirus. Para Artagnan, quien realiza una revisión de la patogénesis de la infección por citomegalovirus en el 2000, la relación entre los niveles séricos elevados de citocinas tales como INF gamma, INF-alfa, interleucina 6 e interleucina 8 y la detección de antígenos para

Citomegalovirus sugieren mayores complicaciones inmunopatológicas y mayor severidad del cuadro clínico (7).

La infección puede ser congénita o adquirida. Además de provocar defectos congénitos graves, el CMV en los niños mayores y en los adultos causa una amplia variedad de trastornos de características diversas, desde la infección subclínica asintomática hasta un síndrome de mononucleosis en sujetos sanos y una enfermedad diseminada en pacientes inmunodeprimidos (2).

Si es adquirida puede cursar asintomática o presentar manifestaciones clínicas como fiebre, adenomegalia, hepatomegalia, faringitis, exantema, enantema, petequias o manifestaciones más graves en pacientes inmunocomprometidos como tales como pancreatitis, encefalitis(1).

El cuadro es autolimitado y se puede manifestar como tres diferentes síndromes clínicos:

**Infección congénita:** Es la causa más frecuente de infección congénita en los países desarrollados. Aparece en un 0.3 y un 0.6% de los recién nacidos en Europa (10). En Estados Unidos se presenta en el 0.3 al 2.2% de los recién nacidos (4). Afecta al 5% de los fetos infectados. Las manifestaciones más frecuentes son petequias, hepatomegalia e ictericia. En 30 a 50% de los pacientes se encuentra microcefalia con o sin calcificaciones cerebrales, retraso del crecimiento intrauterino y prematurez (2). Adquiere trascendencia por las secuelas neurológicas sobretodo la hipoacusia neurosensorial (4). El 13% de los pacientes que nacen asintomáticos desarrollan secuelas permanentes. El diagnóstico se hace mediante la identificación del virus por PCR (10).

**Infección perinatal:** Afecta al 2-6% de los recién nacidos vivos (4). Puede adquirir el virus durante el parto al atravesar el canal de parto infectado o por contacto posnatal con la leche u otras secreciones maternas (2). Según Alarcón en una revisión realizada en 2011, la leche materna es la principal fuente de infección en estos pacientes (9).



Mononucleosis: es más frecuente en adultos jóvenes, sexualmente activos. El periodo de incubación oscila entre 20 y 60 días, la enfermedad suele durar entre 2 y 6 semanas. Se caracteriza por fiebre prolongada, mialgias, cefalea, faringitis exudativa y adenopatía cervical de predominio posterior (6), exantema rubeoliforme, hepatomegalia con alteración en las enzimas hepáticas (2).

Infección en el paciente inmunodeprimido:

- a) Retinitis: el examen de fondo de ojo revela lesiones proliferativas neovasculares (retinopatía en “pizza”). Los lactantes con retinitis por CMV tienen a presentar mayor afectación macular que periférica (3).
- b) Afectación gastrointestinal y hepatobiliar por CMV: se presenta esofagitis con odinofagia. La gastritis que se produce puede generar hemorragias. El daño colónico produce diarrea, rectorragia, dolor abdominal, fiebre y pérdida de peso (3).
- c) Afectación respiratoria caracterizada por tos, disnea y esputo relativamente escaso (3).
- d) Afectación neurológica: comprende polirradiculopatía, mielitis transversa, ventrículo-encefalitis. Estas manifestaciones son más pronunciadas en el paciente con sida (3).

El aislamiento de CMV en cultivos de fibroblastos humanos, se considera la técnica diagnóstica de preferencia, en donde se observan células citomegálicas. Su detección en sangre indica infección activa diseminada y potencialmente grave (1). Las células citomegálicas son dos a cuatro veces mayores que las células circundantes y a menudo, contienen inclusiones intranucleares de 8 a 10 micrómetros de ubicación excéntrica, rodeadas de un halo claro, con aspecto de “ojo de lechuza”. Éstas células se encuentran en numerosos órganos como glándulas salivales, pulmones, hígado, riñones, páncreas, suprarrenales y sistema nervioso central (2). El aislamiento del virus en las dos primeras semanas de vida es demostrativo de infección congénita (4).

Para la confirmación del diagnóstico presentan mayor sensibilidad las técnicas de hemaglutinación, inmunofluorescencia indirecta y enzimoimmunoensayo, todas las cuales miden anticuerpos IgG, un título estable los primeros 6 meses es indicativo de infección congénita, mientras que los contagios intranatales y posnatales presentarán un descenso del título en los 2 a 3 primeros meses de vida por desaparición de los anticuerpos maternos, seguido de un aumento a partir de los 5-6 meses (4).

El diagnóstico serológico de la citomegalovirus adquirida requiere una extracción en la fase aguda y otra en la convalecencia, al cabo de 2-4 semanas de la primera, comprobándose entre ambas una elevación al triple o cuádruple de anticuerpos (4).

Han sido desarrolladas nuevas herramientas para la detección y cuantificación del ADN viral mediante PCR o la expresión polimorfonuclear leucocitaria. La antigenemia es una técnica que se basa en la detección del antígeno pp65, una proteína estructural de la matriz viral expresada clínicamente sólo durante la replicación in vivo; cuando se expresa en los granulocitos del huésped, señala diagnóstico de una infección activa. Esta prueba se utiliza para el seguimiento de pacientes trasplantados en virtud de su capacidad para detectar infección activa en leucocitos periféricos antes del desarrollo del cuadro clínico (13).

Por otro lado, la Granzima B (GrB), se trata de una serinproteasa almacenada en los gránulos de los linfocitos citotóxicos y de la cual se sabe tiene importancia en la muerte celular mediada por esos linfocitos. La GrB puede ser detectada en aproximadamente 20% de los linfocitos CD8+ de sangre periférica de individuos sanos. Estos linfocitos T CD8+ muestran ser predominantemente CD28-. (13)

Durante las infecciones virales severas, la población de linfocitos T muestra expansión temporal. En las infecciones por citomegalovirus posteriores a trasplante renal, el número de linfocitos T CD8+ muestra también un incremento. La proliferación de este tipo de linfocitos puede ser analizada mediante citometría

de flujo, utilizando anticuerpos monoclonales dirigidos contra la presencia de Ki-67, un marcador intracelular que expresa proliferación linfocitaria (13).

El tratamiento de la enfermedad por Citomegalovirus consta de Ganciclovir (5mg/kg) durante dos a tres semanas. Valganciclovir oral 900mg cada 12hrs durante 21 días seguidos de 900mg diarios durante 28 días (3). El Ganciclovir es el quimioterápico anti-CMV más utilizado, es viroestático. Se recomienda administrarlo en dos fases, una de inducción y otra de mantenimiento. En la primera se dosifica de 5-7.5mg/kg dos veces al día durante dos semanas, posteriormente se indica de mantenimiento 10mg/kg tres días a la semana durante tres meses. El Valganciclovir es una forma oral del Ganciclovir que puede facilitar su administración e incluso prolongar el tratamiento si fuera necesario (4).

Otro fármaco utilizado es el foscarnet, que actúa inhibiendo la ADN polimerasa del virus. Está especialmente indicado en la resistencia al Ganciclovir y en niños con SIDA y afectación neurológica por su amplia difusión a nivel cerebral, por su actividad antirretroviral y por su escaso efecto mielotóxico, si bien su nefrotoxicidad limita su administración (4).

Una segunda línea de quimioterápicos es el cidofovir, utilizado en pacientes con antecedente de infección por HIV y que presentan coriorretinitis por Citomegalovirus, éste inhibe la síntesis de DNA (5).

En pacientes trasplantados se ha utilizado la inmunoglobulina G como profiláctico (5).

La exposición exógena a un CMV de diferente tipo antigénico da lugar a la reinfección; también puede ocasionar reinfección una dosis infectante de virus en un niño seropositivo con respuesta inmunológica alterada. La exposición endógena por reactivación de una infección por CMV latente puede ocurrir en circunstancias fisiológicas, patológicas o iatrogénicas como ocurre en presencia de intervenciones quirúrgicas, administración de inmunosupresores o trasplante de órgano (4)

## 2.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

La incidencia de enfermedad (Plosa, 2012) causada por Citomegalovirus se ve influenciada por factores sociodemográficos como la edad del paciente, el sexo, la estancia en guarderías u otros lugares de concentración, afectando a 40,000 infantes al año (5). Según Castro F. en una revisión realizada para la Revista Médica en 2010, la más alta transmisión se encuentra entre los 13 y 24 meses de edad, alcanzando una prevalencia de anticuerpos anti-CMV en la edad adulta superior al 60% de la población (6).

La transmisión del virus es por contacto directo, por medio de fluidos, en pacientes pediátricos, el hecho de permanecer en contacto con otros niños es un factor de riesgo para presentar infección por Citomegalovirus. La prevalencia de Citomegalovirus en lactantes que asisten a guarderías puede ser hasta de un 70% (5).

Por otro lado, en el 2007, Philco et al., realiza un estudio de la frecuencia de casos de infección por Citomegalovirus, mediante la interpretación de las pruebas serológicas con el fin de contribuir en la detección de casos, con este fin, entre 2001 y 2005 recaban 311 datos con solicitud de pruebas de serología. De los 311, 252 tenían resultado para ambos anticuerpos (IgG e IgM). Existió seropositividad para IgG de 68% y para IgM de 17%. 15% se encontraban en fase aguda. Para la seropositividad de IgM hubo leve predominancia del género masculino. Se realizó además un análisis por edades, el mayor número de casos con infección activa fue en pacientes menores de un año. De la misma forma se determinó mayor número de casos en primavera y verano (8).

En la mayoría de los casos, el paciente cursa asintomático, sin embargo, cuando existen manifestaciones clínicas, estas pueden causar afectación sistémica si el paciente presenta alguna co-morbilidad, misma que afecta su estado inmunológico, como son pacientes con neoplasias, con inmunodeficiencias o pacientes postrasplantados.

Puesto que la infección por Citomegalovirus puede presentarse con datos clínicos inespecíficos, los estudios serológicos y de PCR son importantes auxiliares de diagnóstico. Gutiérrez et al. en 2009 analiza 17 muestras de plasma que presentaron un resultado positivo en el análisis de PCR cualitativo para Citomegalovirus. Las muestras de plasma se analizaron con técnica de ELISA para determinar la concentración de IgG e IgM específicas para Citomegalovirus. La concentración de IgG fue de 10.82 +/- 7.44 UI/ml y la de IgM de 66.33 +/- 32.09 UI/ml. Los resultados muestran que los sujetos con un resultado positivo de PCR para Citomegalovirus tiene un incremento importante de IgM en las concentraciones plasmáticas y, al mismo tiempo, menor valor de concentración de IgG que indica una respuesta inmunológica aguda ante el virus y probablemente señale la gravedad de la infección. De los 17 pacientes, 29.4% eran niños con edad promedio de 0.86 +/- 0.63 años y una relación femenino-masculino de 2/3 (11).

Por otra parte Julián M. et al., realizó un estudio en el que determina la frecuencia de infección o enfermedad por Citomegalovirus así como los factores de riesgo asociados. Se revisaron los expedientes de pacientes en los que se realizaron trasplantes renales desde 2004 hasta 2006 y que tuvieron al menos seguimiento por 6 meses. De los 120 pacientes trasplantados, en 10 pacientes se diagnosticó infección (12.3%), 2 pacientes tuvieron la enfermedad (2.5%), la frecuencia de infección por CMV en pacientes trasplantados fue de 20%. El 60% se presentaron asintomáticos, 30% con síntomas generales y 10% con síntomas específicos de enfermedad por CMV (12).

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El Citomegalovirus es un importante patógeno reconocido como tal desde 1957. Es un virus de distribución mundial y de presentación frecuente, capaz de afectar a pacientes pediátricos en cualquier rango de edad. La mayoría de las veces se presenta asintomático, sin embargo cuando se manifiesta lo hace mediante tres diferentes síndromes: posnatal, como mononucleosis o con afectación a nivel sistémico sobretodo en pacientes inmunodeprimidos o con alguna co-morbilidad como infección por virus de la inmunodeficiencia humana.

La infección por Citomegalovirus es una patología que conlleva costos incrementados relacionados a Hospitalización y atención médica, y se está incrementando en su frecuencia debido a las nuevas técnicas diagnósticas disponibles en diversos medios. Aparece en un 0.3 y un 0.6% de los recién nacidos en Europa (10). En Estados Unidos se presenta en el 0.3 al 2.2% de los recién nacidos (4). Afecta al 5% de los fetos infectados. En el Hospital para el Niño Poblano la presentación de pacientes enfermos por Citomegalovirus es frecuente, sin embargo no se cuentan con datos estadísticos específicos en dicha unidad médica. Por su presentación clínica poco específica, la identificación de enfermedad causada por Citomegalovirus no se identifica en la mayoría de los casos.

Por otro lado, no se tienen identificados factores sociodemográficos, clínicos y de laboratorio que se encuentren asociados en los pacientes enfermos por Citomegalovirus que acuden para su atención, al Hospital para el niño poblano.

Por esta razón, surge la siguiente pregunta:

**¿Cuáles son las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de infección por Citomegalovirus atendidos en el hospital para el Niño Poblano en el periodo de 2000 a 2013?**

#### **4. JUSTIFICACIÓN**

El conocimiento adquirido de esta investigación ayudará a los médicos Pediatras e Infectólogos Pediatras a documentar este diagnóstico de manera más oportuna e iniciar tratamiento médico adecuado.

Las variables, entre otras, las sociodemográficas que se utilizarán en el estudio también auxiliarán al clínico para identificar situaciones que ponen en riesgo la evolución, diagnóstico y tratamiento de los pacientes que se atienden en el Hospital para el Niño Poblano. Por otro lado, se demostrará la experiencia que se tiene para el diagnóstico, evolución y tratamiento de los pacientes con esta patología en nuestro nosocomio.

También se plantea abrir una línea de investigación sobre infecciones de Citomegalovirus para su seguimiento.

## **5. HIPÓTESIS**

Por la naturaleza del estudio, podría no emitirse hipótesis, sin embargo, podríamos decir que la frecuencia de pacientes enfermos por Citomegalovirus en el Hospital para el niño poblano es alta.



## **6. OBJETIVOS**

### **6.1 OBJETIVO GENERAL**

Identificar las características clínicas y epidemiológicas de pacientes con diagnóstico de infección por Citomegalovirus atendidos en el Hospital para el Niño Poblano en el periodo de 2000 a 2013.

### **6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Identificar el número pacientes enfermos por Citomegalovirus que acuden para su atención al Hospital para el niño poblano entre 2000 y 2013.
2. Analizar factores sociodemográficos como la edad, sexo, estancia en guarderías y estación del año en la que presentaron la sintomatología en los pacientes enfermos por Citomegalovirus que acuden para su atención al Hospital para el niño poblano entre 2000 y 2013.
3. Identificar alteración de transaminasas, presencia de linfocitosis y lectura de frotis de sangre en los pacientes enfermos por Citomegalovirus atendidos en el Hospital para el niño poblano entre 2000 y 2013.
4. Identificar el método de diagnóstico que se utilizó en los pacientes enfermos por Citomegalovirus atendidos en el Hospital para el niño poblano entre 2000 y 2013.
5. Identificar el tratamiento que se ofreció a los pacientes enfermos por Citomegalovirus atendidos en el Hospital para el niño poblano entre 2000 y 2013.
6. Identificar co-morbilidades asociadas a una evolución poco habitual de la infección por Citomegalovirus.
7. Identificar la evolución de los pacientes enfermos por Citomegalovirus atendidos en el Hospital para el niño poblano entre 2000 y 2013.

## **7. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO**

Este estudio es retrospectivo, descriptivo, observacional, de corte transversal

### **7.2 UBICACIÓN TEMPORAL**

El estudio se realizará en el Hospital para el Niño Poblano

### **7.3 ESTRATEGIA DE TRABAJO**

Se identificará por medio del sistema propio del Hospital para el Niño Poblano, los expedientes de los pacientes con diagnóstico de Citomegalovirus confirmado en la hoja frontal del mismo documento. Mediante la revisión de los mismos, se identificará el número de pacientes enfermos por Citomegalovirus atendidos en el Hospital para el niño poblano entre el 2000 y 2013. Se identificarán la edad, el sexo, si permanecieron en guarderías, en qué estación del año presentaron enfermedad por Citomegalovirus. Se determinará el cuadro clínico de cada paciente. Se identificará también en el expediente electrónico si presentan alteración de las transaminasas, si presentan linfocitosis y si existe lectura de frotis en sangre. Posteriormente se revisará en el expediente el método por el cual el médico tratante confirmó el diagnóstico de Citomegalovirus en los pacientes participantes. Se revisará el tratamiento que se les ofreció a cada uno de éstos pacientes y la evolución de los mismos. Una vez recolectada la información se vaciará en una base de datos para su análisis para identificar los factores sociodemográficos, clínicos y de laboratorio asociados en los pacientes participantes. Se identificará el número total de pacientes con diagnóstico de infección por Citomegalovirus en el período de 2000 a 2013 y, tomando en cuenta el número total de egresos hospitalarios entre 2000 y 2013, se determinará la prevalencia de la infección por Citomegalovirus en el Hospital para el Niño Poblano, en dicho período y de manera anual. Se establecerá relación entre el tratamiento ofrecido y la evolución de los pacientes enfermos por Citomegalovirus.

## **7.4 MUESTREO**

### **7.4.1 UNIVERSO**

Todos los pacientes atendidos en el Hospital para el niño poblano entre el 2000 y 2013.

### **7.4.2 POBLACIÓN ELEGIBLE**

Todos los pacientes con diagnostico confirmado de Citomegalovirus identificados en el sistema electrónico del Hospital para el niño poblano entre el 2000 y 2013

### **7.4.3 GRUPO DE ESTUDIO**

Todos los pacientes que en la hoja frontal de su expediente clínico haya sido activado el diagnóstico de Citomegalovirus entre el 2000 y 2013

### **7.4.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

1. Expedientes de pacientes que en la hoja frontal de su expediente clínico haya sido activado el diagnóstico de Citomegalovirus o que tengan serología positiva reportada en el Laboratorio entre el 2000 y 2013

### **7.4.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

1. Por la naturaleza del estudio, no hay criterios de exclusión.

### **7.4.6 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

1. Expedientes de pacientes con diagnóstico de infección por Citomegalovirus que no cuente con información del cuadro clínico relacionada con enfermedad causada por Citomegalovirus.

### **7.4.7 DISEÑO Y TIPO DE MUESTREO**

Muestreo no probabilístico, determinado sólo por los objetivos del estudio

#### 7.4.8 TAMAÑO DE LA MUESTRA

Todos los pacientes que reúnan de forma consecutiva los criterios de inclusión durante el periodo de estudio. No se hará cálculo de tamaño de muestra al ser este conveniente y por factibilidad.

#### 7.5 DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN

<b>VARIABLE</b>	<b>ESCALA</b>	<b>MEDICIÓN</b>
Edad	Dimensional	Años
Comorbilidad	Nominal, dicotómica	SI/NO
Estancia en guardería	Nominal, dicotómica	SI/NO
Sexo	Nominal, dicotómica	M/F
Estación del año	Nominal	Primavera/ Verano/ Otoño/ Invierno
Estado nutricional	Nominal	Normal/ Leve/ Moderada/ Severa
Fiebre	Nominal, dicotómica	SI/NO
Adenopatía cervical	Nominal, dicotómica	SI/NO
Hepatomegalia	Nominal, dicotómica	SI/NO
Exantema	Nominal, dicotómica	SI/NO
Faringitis	Nominal, dicotómica	SI/NO
Transaminasas elevadas	Nominal, dicotómica	SI/NO
Linfocitosis	Nominal, dicotómica	SI/NO
Cuerpos de inclusión en frotis de sangre	Nominal, dicotómica	SI/NO
Citología positiva para CMV	Nominal, dicotómica	SI/NO
Serología positiva	Nominal, dicotómica	SI/NO
Tratamiento	Nominal	Ganciclovir/ Valganciclovir/ Foscarnet

## **7.6 DEFINICIONES OPERACIONALES**

**Evolución:** Para fines de este estudio se consideró para esta variable: días de estancia intrahospitalaria, presencia de complicaciones y defunción.

## **7.7 FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS**

Se utilizará el sistema de expediente electrónico del Hospital para el niño poblano

## **7.8 ANÁLISIS DE DATOS**

Los datos serán capturados en Excel de Office para su análisis

## **7.9 DISEÑO ESTADÍSTICO**

Se utilizará estadística descriptiva empleando porcentajes, promedio y mediana.

Se empleará regresión múltiple para ajuste de variables, principalmente por edad y sexo.

## **8. LOGÍSTICA**

### **8.1 RECURSOS HUMANOS**

Médico residente de primer año de pediatría, responsable del proyecto. Hospital para el niño poblano

Asesor Experto: Dra. María Lucía Pérez Ricárdez

Asesor Metodológico. Dr. Froylán Eduardo Hernández Lara González.

### **8.2 RECURSOS MATERIALES**

Equipo de cómputo

Hojas

Tinta para impresión

Impresora

### **8.3 RECURSOS FINANCIEROS**

Los propios del tesista.

## 8.4 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES. GRÁFICA DE GANTT

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

## **9. BIOÉTICA**

Este trabajo se realizará bajo los criterios que se establecen en la norma oficial mexicana para la ejecución de proyectos de investigación NOM-012-SSA3-2012 y en el Reglamento de la Ley general de Salud en materia de investigación para la salud, así mismo se basará en los principios éticos básicos emitidos del Informe Belmont, la Declaración de Helsinki y el Manual de Ética de Investigación del Hospital para el Niño Poblano.



## 10.RESULTADOS

Se documentaron 61 expedientes de pacientes con el diagnóstico activo de infección por Citomegalovirus, identificados por el sistema electrónico del Hospital para el Niño Poblano, con una prevalencia de 1.8 por cada 1000 egresos hospitalarios desde el 2000 al 2013. *Cuadro 1.*

**Cuadro 1. Prevalencia anual de infección por Citomegalovirus en el Hospital para el Niño Poblano en el periodo de 2000 a 2013**

AÑO	CASOS (%)	EGRESOS HOSPITALARIOS	TASA DE PREVALENCIA
2000	0	2514	0
2001	0	2934	0
2002	0	2707	0
2003	0	2444	0
2004	0	2375	0
2005	1 (1.6%)	2543	0.4
2006	1 (1.6%)	2441	0.4
2007	4 (6.6%)	2217	1.8
2008	4 (6.6%)	2160	1.8
2009	4 (6.6%)	2047	1.9
2010	14 (23%)	2075	6.7
2011	8 (13.1%)	3521	2.2
2012	15 (24.6%)	6507	2.3
2013	10 (16.4%)	4939	2.0

El año en el que más casos se presentaron, fue el 2010, con un total de 14 casos documentados.

De los 61 pacientes, el 75.4% de la muestra fueron lactantes; seguido pacientes escolares y adolescentes (16.4%). *Cuadro 2.*

EDAD PEDIÁTRICA	NÚM DE PACIENTES	PORCENTAJE
RN	2	3.3%
LACTANTES	46	75.40%
PREESCOLAR	3	4.90%
ESCOLARES Y ADOLESCENTES	10	16.40%

Cuadro 2. Infección por Citomegalovirus por edad pediátrica.

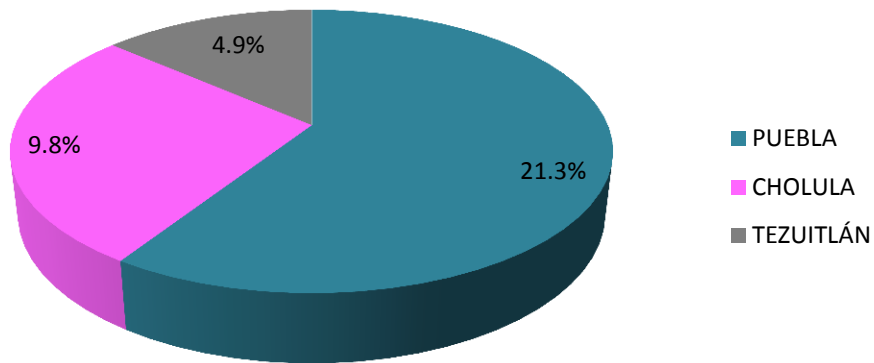
En cuanto al sexo, el 54% de los pacientes que presentaron infección por Citomegalovirus fueron hombres. *Cuadro 3.*

SEXO	NÚMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE
MUJERES	28	46%
HOMBRES	33	54%

Cuadro 3. Sexo de los pacientes con infección por Citomegalovirus.

Se investigó el municipio de origen de cada paciente, y la región a la que pertenece cada municipio. El mayor número de pacientes residen en el municipio de Puebla en un 21.3%; seguido del municipio de Cholula (4.9%) y el municipio de San Salvador El Verde (4.9%), ambos municipios correspondientes a la región de Cholula. El resto originario de municipios distribuidos en el todo el estado como Acatzingo, Cuetzalan, Tepeaca, Atlixco, entre otros teniendo poca representación porcentual cada uno. *Gráfico 1.*

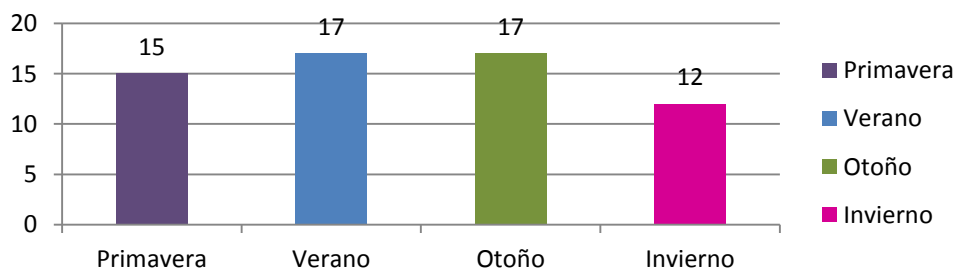
**GRÁFICO 1. REGIONES EN LA QUE SE PRESENTA INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS CON MAYOR FRECUENCIA**



La literatura refiere que los pacientes que permanecen en guarderías presentan mayor riesgo de infectarse por Citomegalovirus. En los 61 pacientes analizados, no se encontró ninguno con dicho antecedente.

En este análisis, se estudió además, la estación del año en que se presentaron los casos, resultando que: el 28% de los casos se presentó en verano y otoño, respectivamente. *Gráfico 2.*

**Gráfico 2. Estación del año en que se presenta la infección por citomegalovirus en el Hospital para el Niño Poblano.**

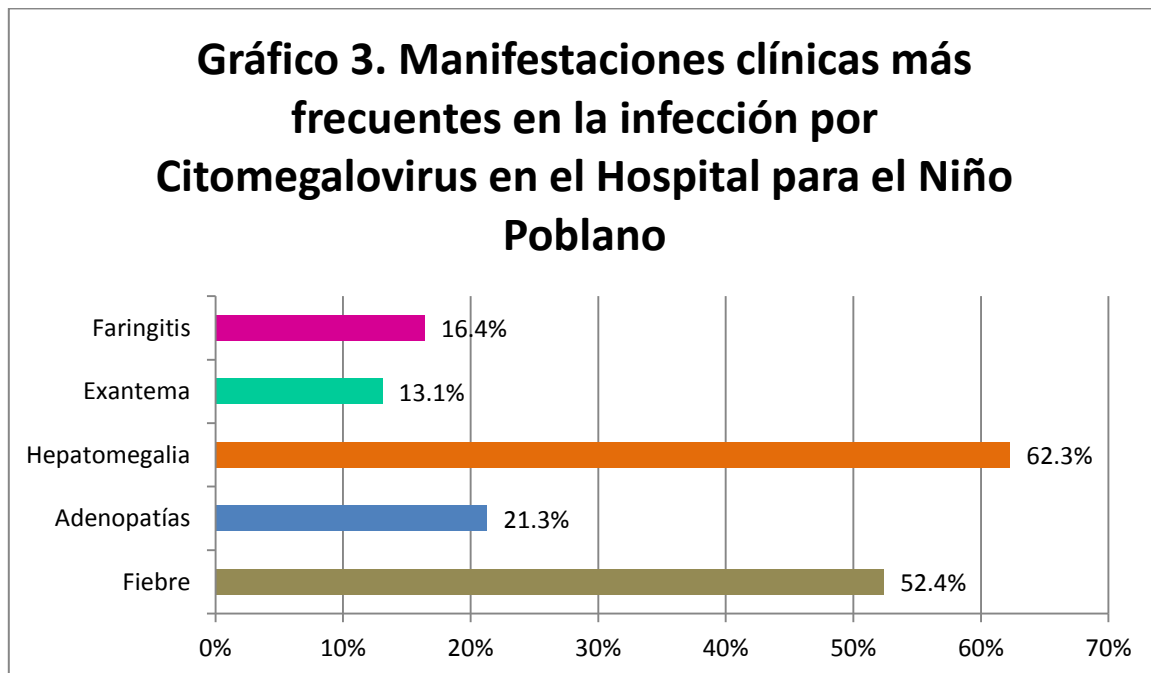


El estado nutricional o de desnutrición se estableció de acuerdo al déficit de peso, utilizando la clasificación de Federico Gómez, en: normal, desnutrición leve, moderada o severa. El 49% se encuentra en su peso ideal según la edad, sin embargo, el 18% presenta desnutrición severa. *Cuadro 4.*

Estado nutricional o grado de desnutrición en los pacientes con infección por Citomegalovirus		
<b>NORMAL</b>	30	49%
<b>LEVE</b>	6	9.8%
<b>MODERADO</b>	1	1.6%
<b>SEVERA</b>	11	18%

**Cuadro 4.** Estado nutricional o grado de desnutrición entre los pacientes con infección por Citomegalovirus.

En cuanto a las manifestaciones clínicas que presentaron los 61 pacientes, el 62.3% (38 pacientes) presentaron hepatomegalia y el 52.4% (32 pacientes) se encontraba con fiebre. *Gráfico 3.*



Dentro de la revisión de marcadores bioquímicos, en 59 pacientes que representan el 97% del total, se determinaron anticuerpos IgM para Citomegalovirus, asociados a infección aguda. En 88% de los pacientes, la determinación de IgM resultó positiva, considerando IgM positiva cuando es mayor de 0.85 UI/ml. Con determinación promedio de IgM de  $167.58 \pm 639.18$  UI/ml. *Gráfico 4.*

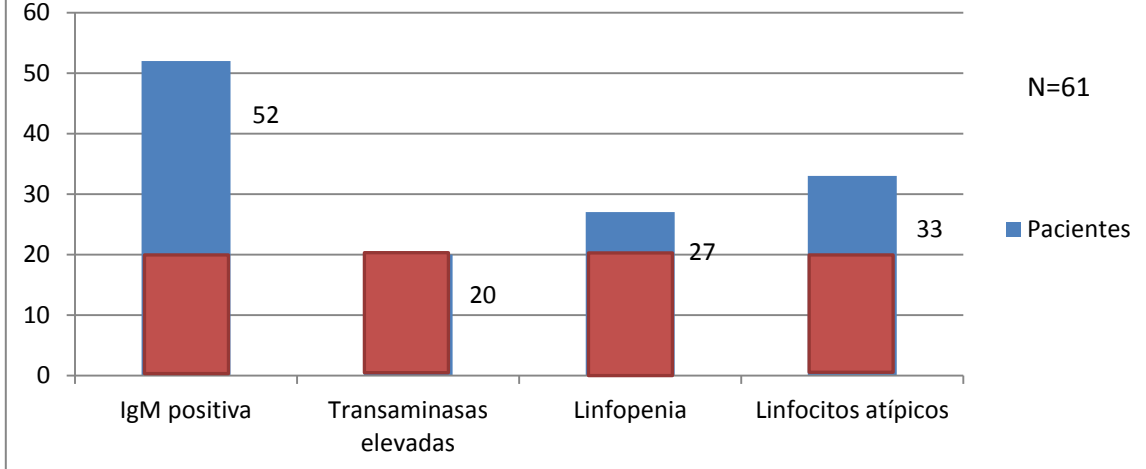
Se investigó la determinación de transaminasas en estos pacientes, misma que se realizó en 53 pacientes que representa el 87% de la muestra, de los cuales, sólo el 37.7% presentaron TGO y TGP elevadas tres veces su valor normal. *Gráfico 4.*

Así mismo se analizó la cuenta de leucocitos y la presencia de linfocitos atípicos. En el 24.6% de los pacientes, la cuenta leucocitaria fue mayor de 10,000 cel/mm<sup>3</sup>, sin embargo, en el 44.3%, se presenta una cuenta leucocitaria menor de 5,000 cel/mm<sup>3</sup>. *Gráfico 4.*

En el 54% se identificó la presencia de linfocitos atípicos. En promedio los pacientes presentaron  $6 \pm 0.12\%$  de linfocitos atípicos. *Gráfico 4.*

De los 61 pacientes, 20 pacientes presentaron todas las alteraciones bioquímicas analizadas, como se muestra en el *Gráfico 4.*

**Gráfico 4. Número de pacientes asociados a las determinaciones bioquímicas analizadas en presencia de infección por citomegalovirus**



Con el fin de corroborar la presencia de Citomegalovirus en riñón, sólo a 27 pacientes (44%), se les realizó citología urinaria, de los cuales, sólo de un paciente (1.6%) resultó positiva para Citomegalovirus.

De los pacientes analizados, el 61% recibieron tratamiento, de los cuales, el 92.3% recibió Ganciclovir. *Cuadro 5.*

<b>Cuadro 5. Tratamiento recibido en pacientes con infección por Citomegalovirus</b>		
<b>Tratamiento</b>	<b>Pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Sin tratamiento</b>	24	39%
<b>Con tratamiento</b>	37	61%
<b>Ganciclovir</b>	34	92%
<b>Valganciclovir</b>	1	2.6%
<b>Aciclovir</b>	2	5.4%

El 39% de los pacientes, no recibieron tratamiento, el cual, no está indicado en pacientes previamente sanos y clínicamente estables, sin datos que pongan en peligro la vida como la falla hepática.

De los 61 pacientes analizados, el 52.4% presentaba alguna comorbilidad al momento del diagnóstico. De estos pacientes, el 22% asociados a infección de virus por Epstein Barr, seguidos de cuatro pacientes (12.5%) con alguna cardiopatía congénita asociada. *Cuadro 6.*

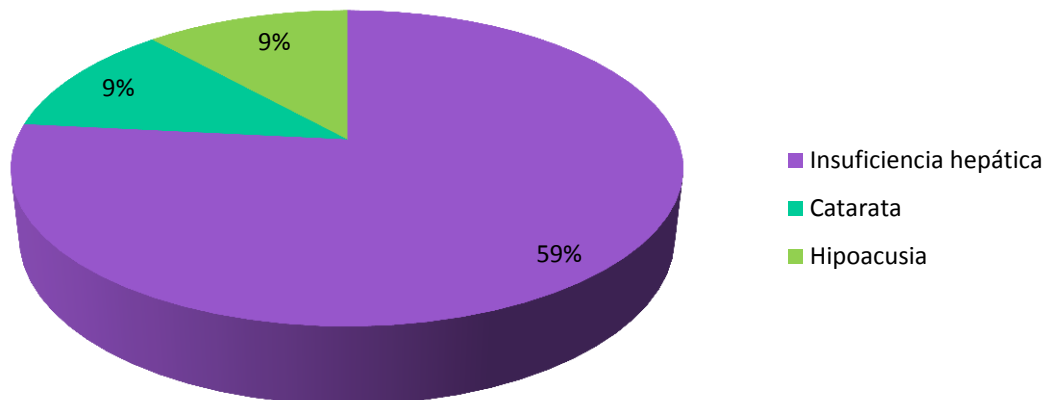
**Cuadro 6. Comorbilidades asociadas a pacientes infectados con citomegalovirus**

<b>Comorbilidad</b>	<b>Pacientes</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>Epstein Barr</b>	7	22
<b>Cardiopatía congénita</b>	4	12.5
<b>Lupus eritematoso sistémico</b>	2	6.2
<b>Enfermedades Metabólicas</b>	2	6.2
<b>PO de trasplante renal por ERCT</b>	2	6.2
<b>Enfermedad renal crónico terminal (ERCT)</b>	1	3.1
<b>Síndrome de Wiskott Aldrich</b>	1	3.1
<b>Leucemia linfocítica bifenotípica</b>	1	3.1

En nuestro estudio identificamos que 52 pacientes del total (85.2%), se mantuvieron hospitalizados, en promedio los pacientes se encontraron hospitalizados  $20 \pm 19$  días para abordaje diagnóstico y tratamiento.

Otro hallazgo interesante fue que 36%, presentó algún tipo de complicación, el 59% de estos asociados a insuficiencia hepática. *Gráfico 5.*

**Gráfico 5. Complicaciones asociadas a infección por citomegalovirus**



El 23% de pacientes con complicaciones, encontramos dos pacientes con daño hepático asociado sin presentar datos de insuficiencia hepática (fibrosis hepática y hepatitis crónica), así mismo se identificaron dos pacientes con crisis convulsivas y nefritis, ambas secundarias.

Así mismo, de los 61 pacientes analizados, se registraron 12 defunciones que representan el 19.6% de la muestra, el 92% de estas defunciones se encontraron asociadas también a insuficiencia hepática. El 41.6% de estas defunciones se encontraron asociadas a alguna comorbilidad como trisomía 21, hidrocefalia e infección por virus de E. Barr.



## 11. DISCUSIÓN

En el estudio realizado, en el archivo electrónico del Hospital para el Niño Poblano (HNP) se analizaron 61 pacientes con diagnóstico activo de Citomegalovirus en el período de febrero de 2000 a febrero de 2013. Plosa en el 2012 identifica una prevalencia de hasta 70% en lactantes que acuden a guarderías, sin embargo, en la literatura, después de una revisión sistemática no encontramos datos duros de la prevalencia, en pacientes hospitalizados, ya sea previamente sanos, o bien, con antecedente de alguna comorbilidad, en nuestra población.

En nuestro estudio se encontró una prevalencia de 1.8 casos por cada 1,000 pacientes egresados. Según la literatura, el mayor número de casos se presentan en pacientes de 13 a 24 meses de edad, de igual forma, en el HNP, la detección de infección por Citomegalovirus se detectó en un 74.5% en lactantes.

Philco et. al., refiere que existe leve predominancia en el sexo masculino, con mayor prevalencia en las estaciones de primavera y verano. En nuestro estudio, los datos coinciden pues el 54% de los pacientes son hombres, sin embargo, en cuanto a la estación del año, se presentó con mayor frecuencia en verano y otoño, en un 28% respectivamente. Aunque la diferencia no es significativa pues 24.5% se presentaron en primavera y 19.5% en invierno.

En este mismo estudio Philco menciona que la infección por Citomegalovirus es asintomática, que las manifestaciones clínicas se evidencian cuando el paciente presenta alguna comorbilidad o algún estado de inmunocompromiso. Julián M. en un estudio realizado, analizó a 120 pacientes, de los cuales, 12.3% presentaron serología positiva y de éstos pacientes, 2.5% presentaron la enfermedad. En el análisis actual, de los 61 pacientes, 85% presentaron serología positiva, de los cuales, el 57.7% (30 pacientes) presentan alguna comorbilidad. De estos 30 pacientes que presentan alguna co-morbilidad y que además presentan serología positiva, únicamente uno, se encontró asintomático, es decir, de los 61 pacientes estudiados, el 47.5% presentó la enfermedad por infección por Citomegalovirus,

con antecedente de alguna comorbilidad y corroborado el diagnóstico con serología IgM positiva.

La patología más frecuentemente asociada fue infectológica, Epstein Barr en un 11.4% y, aunque no es motivo de estudio es probable que existieran infecciones concomitantes (CMV y EBV) o la gran cantidad de inmunoglobulina M por producción policlonal mostró respuesta cruzada a ambos antígenos habiendo tenido sólo una de ellas (ambos son virus del grupo herpes y comparten antígenos).

Gutiérrez et. al., analizó 17 muestras, en las que determinó la concentración de IgM, que fue de  $10.8 \pm 7.4$  UI/ml. En el estudio realizado en el Hospital para el Niño Poblano, se analizó de igual forma la concentración de IgM, como se mencionó con anterioridad, se realizó la determinación serológica en 59 pacientes (96.7%) de los cuales, en 52 pacientes (88%) resultó positiva. El método diagnóstico utilizado en el Hospital para el Niño Poblano es la determinación serológica únicamente y aún no se utilizan métodos como la detección de antígeno pp65 en sangre y la GrB, como lo menciona Barba J. en su revisión. Gutiérrez et. al., refiere que la concentración de IgM es directamente proporcional a la gravedad de la enfermedad. Al comparar este dato con los resultados arrojados en este estudio, y, considerando una estancia intrahospitalaria prolongada como igual o mayor a 15 días de hospitalización, se encontró lo siguiente: no existe relación entre la concentración de IgM, los días de estancia intrahospitalaria y las complicaciones o factores asociados a gravedad, por lo tanto nuestra información es discrepante a la literatura.

El tratamiento de elección es Ganciclovir y el 61% de nuestros pacientes recibieron tratamiento, seguramente por la gravedad del problema y por la comorbilidad, tal como lo indica Castro et. al.

No se ha encontrado literatura en México acerca de la mortalidad de la infección por Citomegalovirus, sin embargo en este análisis se encontró una mortalidad de 19.6%. El 41.6% de éstas defunciones asociadas a alguna co-morbilidad.

Por otro lado, analizando las variables que pudieran influir en la defunción de los pacientes, se encontró que existen diferencias estadísticamente significativas entre los diversos tratamientos empleados en la frecuencia de muertes en los pacientes de nuestra serie, de tal manera que obtuvimos un valor de  $X^2= 11.86$  ( $p=0.018$ ). Esto no se documentó en relación a la estación del año, a los días de estancia intrahospitalaria, el estado nutricional, género, edad al momento del diagnóstico ni las comorbilidades. En cuanto a complicaciones, también se encontraron diferencias estadísticamente significativas según la comorbilidad, teniendo un valor de  $\chi^2$  cuadrada de 156.32 ( $p=0.00$ ).

## **12. CONCLUSIONES**

1. En el Hospital para el Niño Poblano la prevalencia de infección por Citomegalovirus es de 1.8 casos por cada 1,000 pacientes egresados, destacando que en el 2010 se presenta el mayor número de casos.
2. La edad pediátrica predominante son los lactantes.
3. Se presenta con mayor frecuencia en masculinos.
4. La mayoría de casos se presentan en verano y otoño
5. Los pacientes que residen en la Ciudad de Puebla conforman la mayor parte de los casos. La fiebre y la hepatomegalia, son las manifestaciones clínicas que en nuestro estudio fueron predominantes.
6. Se encontró que la determinación serológica positiva se encuentra íntimamente ligado al cuadro clínico, sin embargo, la concentración de IgM en este estudio, no guarda relación con la gravedad de la enfermedad.
7. Ganciclovir es parte del tratamiento para estos pacientes en el HNP.
8. Las complicaciones encontradas y posteriormente las defunciones registradas, están relacionadas con insuficiencia hepática en la mayoría de los casos.
9. En nuestro estudio los pacientes con trasplante renal no fueron un grupo considerable a pesar de la inmunosupresión.

### 13. BIBLIOGRAFÍA

1. Tay J (2003). Microbiología y parasitología médicas (3ra ed.). Ciudad de México. Méndez Editores
2. Fauci A. et al (2008). Principios de Harrison, medicina interna. Ciudad de México. McGrawHill.
3. Papadakis M. (2010). Diagnóstico clínico y tratamiento (49° ed.). Ciudad de México. McGrawHill.
4. Cruz M. (2011) Tratado de pediatría (10° edición). España. Ergon.
5. Plosa E. et al. (2012). Cytomegalovirus infection. Pediatrics in Review, 33(4),156-163.
6. Castro F. (2010). Citomegalovirus. Revista Médica, 2(2), 69-74.
7. Artagnan J., Valdés R (2000). Las citocinas en la patogénesis por citomegalovirus. Revista Biomed (11), 293-300.
8. Philco W., Terceros P et al. (2007). Estudio de frecuencia de casos de infección por citomegalovirus humano: Interpretación de los resultados de serología. Visión científica, 2(1), 47-55.
9. Alarcón A., Baquero F. (2011). Revisión y recomendaciones sobre la prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección posnatal por citomegalovirus. Anales de Pediatría, 74(1).
10. Baquero F (2009). Documento de consenso de la Sociedad Española de la Infectología Pediátrica sobre el diagnóstico y el tratamiento de la infección congénita por citomegalovirus. Anales de Pediatría, 71 (6), 535-547.
11. Gutiérrez J (2009). Concentraciones de IgG e IgM en pacientes con infección por Citomegalovirus diagnosticada mediante PCR cualitativa. Medicina Interna de México, 25(2), 105-110.
12. Julián N. (2012). Frecuencia de infección y enfermedad por Citomegalovirus y factores de riesgo para su desarrollo en pacientes pediátricos. Bol Med Hosp Inf Mex 69(4), 355-366.
13. Barba J. (2006). Citomegalovirus y trasplante renal: una combinación peligrosa. Rev Mex Patol Clin, Vol. 53, Núm. 1, pp 52-61.