



---

---

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SINALOA**

**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICO-BIOLÓGICAS**

**POSGRADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS**

**“IDENTIFICACIÓN MOLECULAR DE CITOMEGALOVIRUS  
HUMANO (HCMV) EN MUESTRAS DE ENDO-EXO CÉRVIX  
DE MUJERES EN EDAD FÉRTIL DE SINALOA”**

**TESIS**

QUE PRESENTA

**QFB. Johana Judith Santos Ramos**

COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE

**MAESTRA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS**

DIRECTORES

**DR. SERGIO ALONSO DURÁN PÉREZ**

**DR. JOSÉ GUADALUPE RENDÓN MALDONADO**

CULIACÁN DE ROSALES, SINALOA, MÉXICO 24 de JUNIO de 2024



Dirección General de Bibliotecas  
Ciudad Universitaria  
Av. de las Américas y Blvd. Universitarios  
C. P. 80010 Culiacán, Sinaloa, México.  
Tel. (667) 713 78 32 y 712 50 57  
dgbuas@uas.edu.mx

## UAS-Dirección General de Bibliotecas

### Repositorio Institucional Buelna

#### Restricciones de uso

Todo el material contenido en la presente tesis está protegido por la Ley Federal de Derechos de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

Queda prohibido la reproducción parcial o total de esta tesis. El uso de imágenes, tablas, gráficas, texto y demás material que sea objeto de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente correctamente mencionando al o los autores del presente estudio empírico. Cualquier uso distinto, como el lucro, reproducción, edición o modificación sin autorización expresa de quienes gozan de la propiedad intelectual, será perseguido y sancionado por el Instituto Nacional de Derechos de Autor.

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-No Comercial  
Compartir Igual, 4.0 Internacional



## **DEDICATORIA**

A Dios y a mi familia. Papá, Mamá, Paulina y Emmanuel gracias por creer en mí y siempre estar para mí, los amo.

## **AGRADECIMIENTOS**

A la Universidad Autónoma de Sinaloa y a la Facultad de Ciencias Químico-Biológicas por brindarme el espacio para mi formación en la Licenciatura y Maestría.

A la Maestría en Ciencias Biomédicas por darme la oportunidad de realizar mi posgrado y recibir su formación.

A CONAHCYT por la beca otorgada.

A mis directores de tesis el Dr. José Guadalupe Rendón Maldonado y el Dr. Sergio Alonso Durán Pérez por brindarme la oportunidad de realizar mi estancia en el laboratorio durante el posgrado, por su apoyo, consejos y enseñanzas a lo largo de este tiempo.

Al equipo de trabajo del laboratorio de microscopía por sus consejos.

A mis compañeros y amigos, por acompañarme en este tiempo y brindarme su apoyo.

A mis padres y hermanos por su apoyo incondicional en todo momento.

# ÍNDICE GENERAL

	Página
ÍNDICE DE FIGURAS.....	X
ÍNDICE DE CUADROS.....	XI
I. RESUMEN .....	1
II. ABSTRACT.....	2
III. INTRODUCCIÓN .....	3
IV. REVISIÓN DE LITERATURA .....	5
4.1. Citomegalovirus humano.....	5
4.1.1. Morfología.....	5
4.1.2. Estructura del genoma .....	8
4.2. Infección por citomegalovirus humano .....	9
4.3. Tropicismo celular del HCMV.....	9
4.4. Replicación viral de HCMV .....	10
4.4.1. Estado de latencia .....	13
4.4.2. Reactivación viral .....	14
4.5. Epidemiología de HCMV .....	15
4.6. HCMV en mujeres embarazadas .....	18
4.6.1. Infección congénita: Interfase útero-placentaria .....	18
4.6.2. Daño fetal .....	21
4.7. Transmisión de HCMV .....	22
4.7.1. Transmisión materno-fetal.....	23
4.8. Manifestaciones clínicas del HCMV.....	25
4.8.1. En mujeres embarazadas e infección congénita .....	25
4.9.1. Prenatal.....	28
4.9.2. Fetal .....	30
4.9.3. Neonatal .....	31
4.10. Tratamiento de HCMV .....	31
4.11. Genotipos de HCMV.....	32
4.12. Relación de HCMV con la infección por VPH .....	34

4.13. Antecedentes.....	36
<b>V. JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>39</b>
<b>VI. HIPÓTESIS .....</b>	<b>40</b>
<b>VII. OBJETIVOS.....</b>	<b>41</b>
7.1. Objetivo general.....	41
7.2. Objetivos específicos.....	41
<b>VIII. MATERIALES Y MÉTODOS.....</b>	<b>42</b>
8.1. Diseño experimental.....	42
8.1.1. Criterios de inclusión .....	42
8.1.2. Criterios de exclusión .....	42
8.1.3. Criterios de eliminación .....	42
8.1.4. Tamaño de la muestra .....	42
8.2. Materiales.....	43
8.2.1. Muestra biológica .....	43
8.3. Metodología .....	43
8.3.1. Extracción de ADN.....	43
8.3.2. Determinación de la integridad del ADN.....	44
8.3.3. PCR para el gen UL123 de HCMV .....	45
8.4. Análisis estadístico.....	45
<b>IX. RESULTADOS.....</b>	<b>47</b>
9.1. Descripción de la población .....	47
9.2. Identificación molecular de HCMV .....	50
9.3. Análisis de la asociación de datos demográficos con la infección por HCMV .....	55
9.4. Análisis de la asociación de la infección por VPH con la infección por HCMV .....	58
<b>X. DISCUSIÓN .....</b>	<b>61</b>
<b>XI. CONCLUSIONES .....</b>	<b>70</b>
11.1. Conclusión general .....	70
11.2. Conclusiones específicas.....	70
<b>XII. PERSPECTIVAS DEL PROYECTO .....</b>	<b>71</b>

<b>XIII. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>72</b>
<b>XIV. ANEXOS .....</b>	<b>86</b>
<b>14.1. Productos Académicos .....</b>	<b>86</b>
<b>XV. SIGLAS Y ABREVIACIONES.....</b>	<b>87</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura</b>		<b>Página</b>
<b>1</b>	Morfología y genoma del HCMV	6
<b>2</b>	Replicación de citomegalovirus	11
<b>3</b>	Fisiopatología de la infección congénita por HCMV	19
<b>4</b>	Rutas de transmisión materno-fetal	24
<b>5</b>	Manifestaciones clínicas en la infección congénita	26
<b>6</b>	Distribución de las edades de las mujeres participantes	48
<b>7</b>	Lugar de procedencia de la población	49
<b>8</b>	Amplificación del gen GAPDH por PCR	51
<b>9</b>	Amplificación del gen UL123 por PCR	52
<b>10</b>	Identificación molecular de HCMV	53
<b>11</b>	Positividad por grupos etarios	54
<b>12</b>	Asociación del lugar de residencia de la población con la infección por citomegalovirus	57
<b>13</b>	Coinfección de VPH con HCMV	60



## ÍNDICE DE CUADROS

<b>Figura</b>		<b>Página</b>
<b>1</b>	Características demográficas de la población y la infección por HCMV	56
<b>2</b>	Infección por VPH en la población y la infección por HCMV	59

## I. RESUMEN

**Introducción:** A nivel mundial, HCMV afecta de un 40 hasta el 100% de la población, en México, las mujeres en edad fértil tienen una seroprevalencia con una aproximación al 100%. Es considerado la causa más frecuente de infecciones congénitas y de enfermedades significativas en pacientes inmunocomprometidos, como aquellos que recibieron trasplante de órganos sólidos, cursan con una infección por VIH, entre otras. **Objetivo:** El objetivo del presente trabajo es determinar la frecuencia de citomegalovirus humano en mujeres en edad fértil de Sinaloa. **Metodología:** Se utilizaron muestras de endo-exo cérvix proporcionadas por los laboratorios Delia Barraza en colaboración con el laboratorio de Microscopía. Se les realizó una extracción de ADN y se determinó la integridad del ADN mediante una PCR del gen GAPDH. Finalmente se identificó el virus de HCMV por PCR del gen UL123. **Resultados:** La presencia de ADN de HCMV en las muestras de endo-exo cérvix de mujeres en edad fértil de Sinaloa fue del 7.2% (11/152). La mayor positividad se presentó en las edades de los 45-49 (20%), 25-29 (12.5%) y 20-24 (9.1%); de las mujeres que provenían de Culiacán el 7.5% y el 16.7% de Guamúchil eran positivas a HCMV. El 6.6% de las mujeres presentaba coinfección con VPH. **Conclusión:** Se encuentra presente la infección por HCMV en las mujeres en edad fértil en Sinaloa, es importante continuar con el monitoreo de la infección en dicha población.

**(Palabras clave:** *Citomegalovirus, Mujeres, Edad fértil.*)

## II. ABSTRACT

**Introduction:** Worldwide HCMV affects 40-100% of the population, in Mexico women of childbearing age represent an approximation of 100%. It is considered the most frequent cause of congenital infections and significant diseases in immunocompromised patients, such as those who received solid organ transplants, who are infected with HIV, among others. **Objective:** The objective of this work is to determine the frequency of human cytomegalovirus in women of childbearing age in Sinaloa. **Methods:** Cervical endo-exo samples provided by the Delia Barraza laboratories in collaboration with the Microscopy laboratory were used. A DNA extraction was performed, and the integrity of the DNA was determined using a PCR of the GAPDH gene. Finally, the HCMV virus was identified by PCR of the UL123 gene. **Results:** The presence of HCMV DNA in cervical endo-exo samples from women of childbearing age from Sinaloa was 7.2% (11/152). The highest positivity occurred in the ages of 45-49 (20%), 25-29 (12.5%) and 20-24 (9.1%); Of the women who were from Culiacán 7.5% and 16.7% from Guamúchil were positive for HCMV. The 6.6% of women had HPV co-infection. **Conclusion:** HCMV infection is present in women of childbearing age in Sinaloa; it is important to continue monitoring the infection in this population.

**(Keywords:** *Cytomegalovirus, Women, Childbearing age*)

### III. INTRODUCCIÓN

La infección por citomegalovirus es la infección congénita más común (0.2-6%), con prevalencias que varían de acuerdo con la región y el nivel socioeconómico (Izquierdo y col., 2021).

La seroprevalencia de HCMV en mujeres en edad fértil puede alcanzar hasta el 100% en algunas poblaciones y en la mayoría de estas, las mujeres embarazadas infectadas por HCMV provocan una infección congénita en hasta el 2% de los nacidos vivos (Hyde y col., 2021). La transmisión transplacentaria de la infección por HCMV durante el embarazo es de alrededor del 20 al 70% durante las infecciones maternas primarias, mientras que el riesgo de transmisión/enfermedad de una infección recurrente es del 1-1.5% (Auriti y col., 2021).

La detección de HCMV en secreciones vaginales o cervicales en mujeres seropositivas sanas en edad reproductiva se identificó con mayor frecuencia comparado con su identificación en muestras de orina y sangre (Ju y col., 2020). Cabe mencionar que la detección de citomegalovirus y su patrón de eliminación ha sido bien estudiado en ciertas poblaciones, como lo son las mujeres embarazadas, mujeres en posparto, niños y pacientes inmunocomprometidos (Ju y col., 2020).

Sin embargo, se debe tomar en cuenta que en personas inmunocompetentes la infección por HCMV puede ser asintomática o causar enfermedad leve y autolimitada; en mujeres embarazadas puede provocar infección congénita y en personas inmunocomprometidas (personas con VIH, pacientes oncológicos y receptores de

trasplantes de órganos sólidos o de células madre) la infección puede llegar a ser grave con mayor riesgo de morbilidad y mortalidad (Hoehl y col., 2020).

Por lo tanto, conocer la distribución de la infección por citomegalovirus es importante en los diversos grupos de personas vulnerables, en este caso es importante determinar la frecuencia de infección por HCMV en mujeres en edad fértil en nuestra región.

## IV. REVISIÓN DE LITERATURA

### 4.1. Citomegalovirus humano

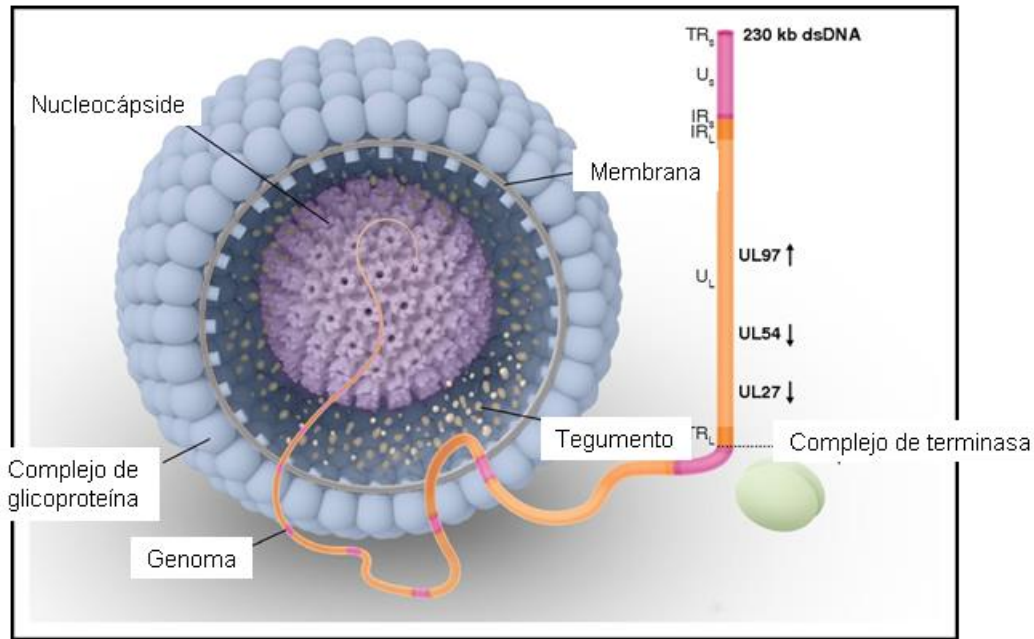
El citomegalovirus humano (HCMV) es un patógeno de importancia clínica que es la causa más frecuente de infección congénita y enfermedad significativa en pacientes inmunocomprometidos, incluso en aquellos que recibieron un trasplante de órganos (Ross y col., 2020).

Se encontró la primera evidencia de citomegalia e inclusiones corporales en células renales y de glándulas paratiroides en 1881 por Hugo Robert, sin embargo, la evidencia fue debidamente reportada hasta 1904 junto a Jesionek y Kiolemenoglu (Martí-Carreras y Maes, 2019). Años después, entre 1956-1957 se dio el primer aislamiento del virus donde se dio a conocer como “citomegalovirus” por la colaboración de Smith, Rowe y Weller (Martí-Carreras y Maes, 2019). Y 28 años después, en 1984, se publicó la primera secuencia del citomegalovirus humano (cepa AD169) (Martí-Carreras y Maes, 2019). El herpes virus humano 5 (HHV-5) o HCMV es un miembro de la familia Herpesviridae de la subfamilia Betaherpesvirinae es un virus ubicuo restringido al hospedero que infecta humanos (Martí-Carreras y Maes, 2019).

#### 4.1.1. Morfología

El genoma está empaquetado en una cápside icosaédrica rodeada por una matriz de proteínas, el tegumento y encerrada por una bicapa lipídica que consiste en una mezcla de proteínas del huésped y del virus (Figura 1) (Martí-Carreras y Maes, 2019).

La cápside viral proporciona una capa que encierra el genoma con un diámetro de 130 nm, de estructura icosaédrica con un número de triangulación  $T=16$  que posee



**Figura 1. Morfología y genoma del HCMV.** El genoma está empaquetado en una cápside icosaédrica rodeada por una envoltura lipídica. Las fosfoproteínas virales se encuentran en el tegumento, un espacio entre la nucleocápside y la cubierta. El genoma del ADN está formado por 2 segmentos del genoma unidos covalentemente (L, largo; S, corto), cada uno de los cuales consta de una región central única (UL, único largo; US, único corto). Estas regiones únicas están flanqueadas por repeticiones invertidas en los extremos (IR, repetición invertida; TR, repetición terminal) o internamente en la intersección de los segmentos largo y corto. Durante la replicación, se sintetiza una sola cadena larga de ADN. Esta cadena contiene múltiples secuencias de genes repetidas conocidas como concatémeros. Cada concatémero se escinde en múltiples secuencias de genes conocidas como monómeros, formando el material genético de cada virión. Este proceso de replicación, escisión y empaquetamiento lo realiza un complejo de terminasa. dsADN, ADN de doble cadena. Adaptada de Chaer y col. (2016).

60 unidades asimétricas (Wang y Zhao, 2020). En donde, cada unidad posee 16 proteínas principales de la cápside (MCP), 16 proteínas más pequeñas de la cápside (SCP), 5 tríplex (son heterotrímeros Ta, Tb, Tc, Td y Te) y un tercio de los factores de transcripción (Tfs) (Wang y Zhao, 2020). Las principales funciones de la cápside son empaquetar, transportar y entregar el genoma viral (Li y col., 2021). El tegumento consiste en una capa de enlace entre la nucleocápside y la envoltura exterior, compuesto por diversas proteínas que parece poco probable que formen una estructura definitiva (Wang y Zhao, 2020).

En la capa amorfa se encuentran algunos ARN, de los componentes del tegumento se envían directamente al citoplasma del huésped permitiendo que el virus se adapte al nuevo entorno celular (Wang y Zhao, 2020). Algunas proteínas del tegumento que desempeñan funciones en la infección inicial son proteínas tardías, que no se expresan en la fase temprana del ciclo de vida del virus reactivado y no asumen responsabilidades en la infección primaria (Wang y Zhao, 2020).

En la envoltura exterior o cubierta está constituida por proteínas que poseen funciones en el reconocimiento, unión y fusión (Wang y Zhao, 2020). Hay diferentes combinaciones de proteínas de la envoltura que forman tres complejos denominados complejo de glicoproteína I, II y III (gCI, gCII y gCIII). gCI comprende la glicoproteína gB codificada por el gen UL55 que desempeña funciones en la entrada viral, es objetivo de anticuerpos neutralizantes y desencadena la alteración de las vías de señalización del huésped (Wang y Zhao, 2020). gCII es un complejo formado covalente y no covalentemente por gM con gN (UL100, UL73), la formación de este complejo es importante en el retículo endoplásmico para el transporte y tráfico intracelular del



heterodímero al centro de ensamblaje del virión maduro, la unión a la superficie celular se da por los proteoglicanos de sulfato de heparán (HSPG) (Wang y Zhao, 2020). gCIII contiene el complejo gH/gL/gO (UL75, UL115 y UL74, respectivamente) de alto peso molecular; además también se da la formación de gH/gL con los productos del gen UL128-131 que se une a receptores afines para la entrada viral células epiteliales y endoteliales, mientras que el complejo gH/gL/gO es necesario para la entrada y diseminación entre los fibroblastos (Wang y Zhao, 2020).

#### **4.1.2. Estructura del genoma**

El CMV tiene un genoma grande de ADN lineal de doble cadena con una longitud de 236 kb con >200 marcos de lectura abiertos que codifican proteínas, donde se ha demostrado que es muy diverso genéticamente con polimorfismos dispersos en el genoma viral (Martí-Carreras y Maes, 2019). Siendo uno de los virus de mayor tamaño que infectan a los humanos y con el contenido de GC más alto ente los *Betaherpesvirinae* (Ross y col., 2020).

El genoma posee una arquitectura de genoma de tipo E, compuesto por dos grandes dominios invertidos: largo (L) y corto (S) (Wang y Zhao, 2020). Donde cada dominio está compuesto por una única región central (U, por lo tanto, U<sub>L</sub> y U<sub>S</sub> respectivamente) y por dos regiones repetidas, una en el extremo terminal y otra en la intersección con el otro dominio único (por lo tanto, TR<sub>L</sub>/IR<sub>L</sub> y TR<sub>S</sub>/IR<sub>S</sub>, respectivamente) (Wang y Zhao, 2020). Formando una configuración genómica conocida como TR<sub>L</sub>-U<sub>L</sub>-IR<sub>L</sub>-IR<sub>S</sub>-U<sub>S</sub>-TR<sub>S</sub> (Wang y Zhao, 2020). Es posible que se dé la recombinación entre regiones repetitivas, cambiando la orientación de cada dominio

único, produciendo cuatro combinaciones posibles denominadas isómeros genómicos (Martí-Carreras y Maes, 2019).

Los genes del HCMV se expresan temporalmente en una cascada secuencial con genes caracterizados como inmediato-temprano (IE), temprano (E) y tardío (L), según su cinética de expresión (Barry y col., 2020). Los genes IE se expresan inmediatamente después de la infección, en ausencia de la expresión génica viral *de novo*, su expresión es esencial para ocasionar la expresión posterior de los genes E, cuyos productos están implicados en la replicación del genoma viral (Barry y col., 2020). La expresión de los genes L están intrínsecamente ligada a la replicación del genoma viral (Barry y col., 2020).

#### **4.2. Infección por citomegalovirus humano**

La historia natural de la infección por HCMV se ha determinado por cuatro subtipos: primaria, latencia, reactivación y reinfección (Lawrence y col., 2024). La infección primaria ocurre cuando un individuo adquiere por primera vez el virus y carece de inmunidad previa (Lawrence y col., 2024). Luego el virus entra en una fase de latencia donde puede reactivarse debido a cuestiones como el estrés u otras afecciones médicas (Lawrence y col., 2024). Por último, puede ocurrir la reinfección, es decir, después de una infección con una nueva cepa a pesar de la inmunidad previa (Lawrence y col., 2024).

#### **4.3. Tropismo celular del HCMV**

El CMV es altamente específico de especie, pero en cuanto a su tropismo celular dentro del hospedero humano es enorme, infecta células endoteliales, epiteliales,

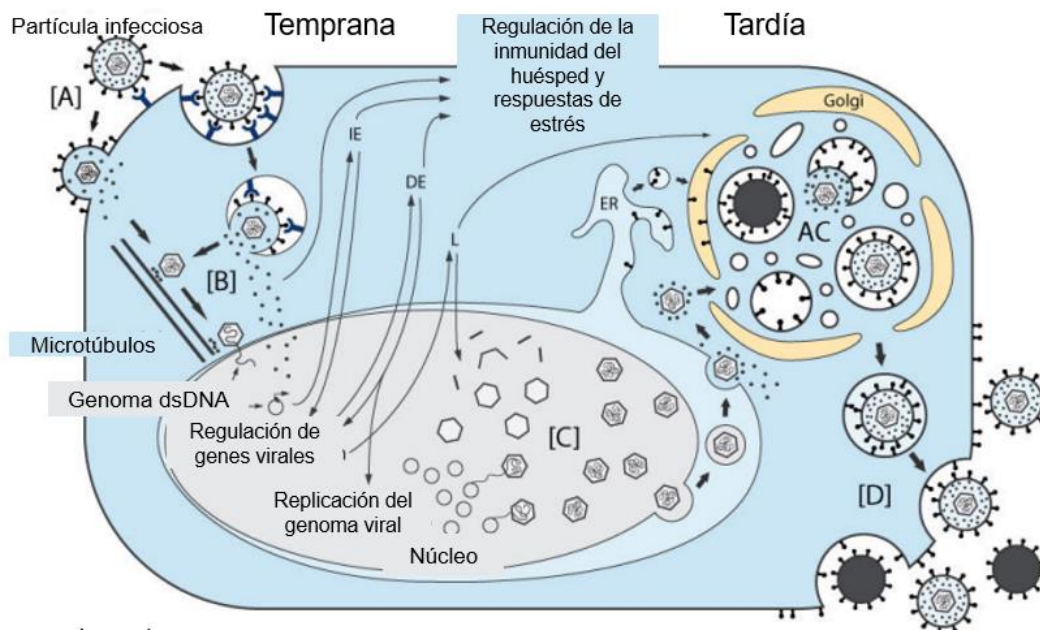
fibroblastos, neuronales, monocitos/macrófagos, granulocitos y células del músculo liso (Collins-McMillen y col., 2018). Este amplio tropismo permite el establecimiento de una infección persistente, facilita la propagación sistémica, una proliferación eficiente y la transmisión entre hospederos (Paradowska y col., 2019).

#### **4.4. Replicación viral de HCMV**

El proceso de entrada a la célula se describe en dos pasos: la unión al receptor y la fusión de membrana (figura 2) (Kschonsak y col., 2021). Utiliza tres complejos de glicoproteínas de la envoltura para ingresar a diferentes líneas celulares: el complejo gH/gL/gO (trímero), gH/gL/pUL128-131A (pentámero) y la glicoproteína B (Kschonsak y col., 2021). La unión del trímero o pentámero a los receptores celulares proporciona la señal desencadenante para que la glicoproteína B catalice la fusión de membranas entre el virus y las células infectadas; la fusión permite que el CMV entre en las células, se replique y establezca su latencia (Kschonsak y col., 2021).

El CMV utiliza las glicoproteínas gH/gL/gO (trímero) para unirse al receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR $\alpha$ ) y al receptor 3 del factor de crecimiento transformante beta (TGFBR3) para acceder a múltiples tipos de células (Kschonsak y col., 2021).

Durante el proceso de infección la nucleocápside se introduce en las células huésped mediante la fusión de membranas entre la envoltura viral y la membrana celular (Li y col., 2021). Después, la nucleocápside se desplaza a través del sistema del citoesqueleto hacia el nucleoporo, liberando el genoma viral en el núcleo del huésped de manera dependiente de la presión a través del portal (Li y col., 2021).



**Figura 2. Replicación de citomegalovirus.** (A) La partícula viral ingresa a la célula mediante la interacción con receptores celulares. Las proteínas de la cápside viral y las proteínas del tegumento se transportan al citosol. (B) Debido a las proteínas del tegumento la cápside se dirige al núcleo, donde se entrega y se circulariza el genoma. Se comienza la regulación de las respuestas de la célula y se inicia la cascada temporal de la expresión de los genes virales tempranos inmediatos (IE), seguido de los genes tempranos tardíos (DE), los cuales inician la replicación del genoma viral, y los genes tardíos (L). (C) Se comienza con el ensamblaje de la cápside en el núcleo debido a la expresión de los genes tardíos, seguido de su salida al citosol. Una vez en el citosol la cápside se asocia con proteínas del tegumento y son dirigidas al complejo de ensamblaje viral (AC) que posee elementos del retículo endoplásmico, aparato de Golgi y maquinaria endosómica. Las cápsides adquieren tegumento y la envoltura viral por geminación en vesículas intracelulares en el AC. (D) Las partículas virales formadas son liberadas. Adaptada de Jean-Beltran y Cristea (2014).

Luego de la entrada, el genoma de ADN lineal de doble cadena se circulariza y se replica a través de un mecanismo de círculo rodante, lo que lleva a la formación de intermediarios concatémicos de genomas unidos de cabeza a cola (Li y col., 2021).

Estos intermediarios del genoma son reconocidos por la terminasa viral para formar un complejo concatémico de ADN/terminasa, que luego se une al portal de una procápside preformada (Li y col., 2021). El ADN concatémico se trasloca y escinde, dejando un genoma de longitud unitaria dentro de la nucleocápside (Li y col., 2021).

Después de la entrada del HCMV en la célula huésped, los genomas virales se depositan en el núcleo y se circularizan (Sanchez y Britt, 2021). Se da inicio con la expresión de los genes IE y E, las proteínas virales se acumulan en estos sitios de pre-replicación viral para estimular la replicación en círculo rodante de los genomas de entrada (Sanchez y Britt, 2021). A medida que avanza la infección, las células pueden contener varios focos de replicación que se unen en compartimentos de replicación (RC) más grandes que contienen la maquinaria de replicación y las proteínas tempranas y tardías requeridas para la encapsidación del genoma viral (Sanchez y Britt, 2021). Los productos génicos virales IE pueden detectarse dentro de las 8-12 horas posteriores a la infección (hpi) en focos de pre-replicación nuclear después de la infección por HCMV de células permisivas en G0/G1 (Sanchez y Britt, 2021). La replicación del ADN viral comienza a las 24 hpi y se estabiliza a las 72-96 hpi (Sanchez y Britt, 2021).

El HCMV induce una importante reorganización de las membranas intracelulares y desregula el tráfico de membranas para generar un compartimiento de membrana

yuxtannuclear requerida para un envolvimiento citoplasmático y ensamblaje de virus eficientes (Sanchez y Britt, 2021). La morfogénesis del sitio yuxtannuclear de envoltura citoplasmática, también conocida como complejo de ensamblaje viral (AC), comienza aproximadamente a las 24 hpi cuando se observa la despolimerización de la actina y cambios en la morfología del aparato de Golgi (Sanchez y Britt, 2021).

Las partículas de virus que salen del núcleo adquieren su envoltura madura al brotar en vesículas de AC que contienen glicoproteínas codificadas por virus y que posteriormente se fusionan con la membrana plasmática, liberando viriones en el espacio extracelular (Sanchez y Britt, 2021).

#### **4.4.1. Estado de latencia**

Gran parte de la patogenia asociada con la infección por CMV se le puede atribuir a la capacidad del virus para establecer una infección persistente de por vida en el hospedero por medio de la latencia (Collins-McMillen y col., 2018).

En este estado de latencia, el genoma viral se mantiene en la célula hospedera sin replicación activa ni producción de nueva progenie viral, pero con la capacidad de reactivar la replicación desde un estado de latencia en respuesta a cambios en la célula hospedera (Collins-McMillen y col., 2018).

Se caracteriza por una ausencia o presencia de bajo nivel de replicación del virus y la aparición de genomas virales como episomas circulares dentro de los núcleos de las células CD33+ y CD34+ de la médula ósea y de las células mononucleares de la sangre periférica (Martí-Carreras y Maes, 2019).

Para el control temprano de las células destinadas a latencia, el CMV se une a receptores de señalización como el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) y las integrinas, en la superficie celular de la célula para facilitar la entrada viral y para iniciar la señalización celular (Collins-McMillen y col., 2018).

La manipulación de las vías de señalización celular es fundamental para garantizar la supervivencia celular y establecer un entorno intracelular propicio para la latencia y para evitar la detección inmune (Collins-McMillen y col., 2018).

La activación de EGFR permite que el virus manipule la proliferación celular, la diferenciación, la migración, la supervivencia, la inmunidad innata y la reparación del ADN (Collins-McMillen y col., 2018).

Por otro lado, la señalización de las integrinas regula varias de las funciones anteriores, pero además interactúa con e influye en la señalización homeostática intracelular e intercelular de los receptores de tirosina quinasa, como EGFR (Collins-McMillen y col., 2018).

#### **4.4.2. Reactivación viral**

La reactivación se produce a partir de la latencia, cuyas fuentes principales son células progenitoras hematopoyéticas CD34+ y monocitos CD14+ (Wang y Zhao, 2020). Durante la infección replicativa, el genoma del HCMV se transcribe en una cascada temporal de tres clases de genes cinéticos designados como temprano inmediato (IE), temprano € y tardío (L) (Collins-McMillen y col., 2018).

Los principales genes tempranos inmediatos (MIE) se expresan primero después de la activación del principal promotor temprano inmediato (MIEP) por factores de transcripción y componentes del tegumento viral (Collins-McMillen y col., 2018).

Los productos del gen MIE (IE1-72 kDa e IE2-86 kDa) transactivan los promotores de genes tempranos virales lo que conduce a la replicación del ADN viral y de la expresión de los genes virales tardíos (Collins-McMillen y col., 2018).

La reactivación de formas latentes del virus, así como las reinfecciones de estas son comunes, especialmente para grupos susceptibles como pacientes inmunocomprometidos, mujeres embarazadas, recién nacidos y ancianos, donde se ha demostrado que en algunos casos puede haber secuelas después de la infección (Martí-Carreras y Maes, 2019).

#### **4.5. Epidemiología de HCMV**

Es un virus que infecta entre el 40-100% de la población adulta en todo el mundo. En el mundo desarrollado, las infecciones congénitas por CMV ocurren en el 0.5-2% de los embarazos (Paradowska y col., 2019). En Estados Unidos se estima que cada año nacen entre 20 000 y 30 000 bebés con CMV congénito, donde dentro del 10-15% de ellos desarrollan secuelas neurológicas significativas, siendo de las más comunes la pérdida auditiva (Ross y col., 2020).

En un estudio sistemático se estimó la seroprevalencia global del CMV con un 83%, un 86% en mujeres en edad fértil y 86% en donantes de sangre y órganos (Zuhair y col., 2019). De acuerdo con estas tres categorías la seroprevalencia más alta se observó en la región del Mediterráneo Oriental (90%) y la más baja en la región



Europea (66%) (Zuhair y col., 2019). La seroprevalencia de la región de las Américas fue del 75% en la población general, 79% de las mujeres en edad fértil y del 78% en donantes de sangre y órganos (Zuhair y col., 2019). En México la seroprevalencia en mujeres en edad fértil oscila entre el 80-90% (Zuhair y col., 2019).

Países de América Latina como Chile, Ecuador y México muestran que al final de la niñez y adolescencia, el 90% aproximadamente de la población ya ha sido infectada con el virus, además que casi todos los pacientes negativos para HCMV en esta edad sufre su primera infección durante la edad adulta temprana (Conde-Ferrárez y col., 2019). En México la infección por HCMV es la primera causa de hipoacusia y de sordera neurosensorial en niños (Conde-Ferrárez y col., 2019).

Entre las poblaciones la seroprevalencia varía ampliamente entre las poblaciones de acuerdo con el nivel socioeconómico y la edad, en los países desarrollados en mujeres embarazadas la seroprevalencia de CMV en mujeres en edad fértil oscila entre menos del 50 y el 85% (Marsico y Kimberlin, 2017). De las mujeres en edad reproductiva 4 de cada 10 son seronegativas para la infección por HCMV y se estima que entre el 5 y 10% de estas tendrán una infección primaria por HCMV durante el embarazo (Lawrence y col., 2024).

Por otro lado, en los países en desarrollo se aproxima al 100% debido a que se obtiene la infección muy temprano en la vida a través de la lactancia y las condiciones de hacinamiento (Marsico y Kimberlin, 2017). Entre los nacidos vivos, la seroprevalencia es del 0.7% en los países desarrollados y en los países en desarrollo oscila entre el 1 al 5% (Macedo-da-Silva y col., 2020).

La seroprevalencia tiende a ser más alta en los grupos socioeconómicos más bajos, las poblaciones de minorías raciales y étnicas, mujeres de mayor paridad y edad materna avanzada (Davis y col., 2017). También debido a los niveles de ingresos del hogar, la educación, el estado civil, el área de residencia, tamaño de la familia y país de nacimiento (Lawrence y col., 2024).

Las mujeres con niños pequeños en guarderías también tienden a tener un mayor riesgo de infección primaria por CMV debido a las altas tasas de transmisión horizontal entre niños pequeños en guarderías grupales; hay un riesgo de seroconversión del 12% en trabajadores de guarderías y un 24% en los padres anualmente (Davis y col., 2017).

Por lo tanto, la exposición a niños pequeños (50%) es un factor de riesgo de infección primaria por CMV en mujeres de edad fértil, ya que, los niños pequeños eliminan el virus en niveles elevados durante periodos prolongados en la saliva y la orina (Davis y col., 2017).

Otros factores asociados a la seropositividad de CMV son los antecedentes de enfermedades de transmisión sexual, el debut sexual más joven y tener múltiples parejas sexuales (Boucoiran y col., 2019).

Las tasas de transmisión congénita del CMV alcanzan un 50% en mujeres que adquieren la infección primaria por CMV durante el embarazo y menos del 2% en mujeres con infección no primaria (Davis y col., 2017).

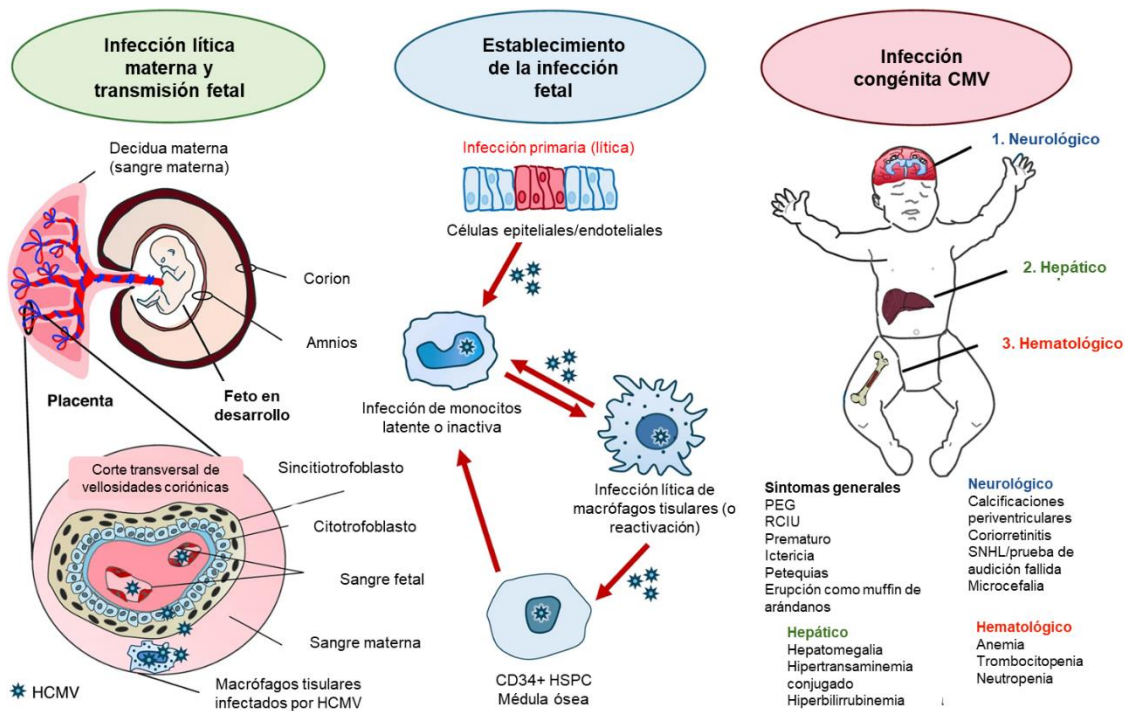
#### **4.6. HCMV en mujeres embarazadas**

HCMV es particularmente amenazante durante el embarazo debido a su capacidad para atravesar la barrera placentaria e infectar al feto, representando la primera causa viral de defectos congénitos de nacimiento (Figura 3) (Kschonsak y col., 2021).

De las mujeres no inmunes que se infectan durante el embarazo un 20 a 30% transmiten el virus a su descendencia, mientras que la tasa de transmisión después de una infección no primaria es del 0.6-1% (Paradowska y col., 2019). La infección materna, ya sea primaria o no primaria, incluyendo la reactivación del virus latente o la reinfección con una cepa diferente puede conducir a atravesar la placenta e infectar al feto (Paradowska y col., 2019). La infección no primaria resulta de la reactivación del virus endógeno (latente) o de la reinfección por virus exógeno, esta se define como la detección de una cepa de CMV distinta de la cepa que fue la causa de la infección inicial (Boucoiran y col., 2019).

##### **4.6.1. Infección congénita: Interfase útero-placentaria**

La placenta humana es un órgano hematógeno que suministra oxígeno, nutrientes e inmunoglobulinas G (IgG) en la circulación materna al feto (Pereira, 2018). Es un órgano quimérico formado por partes maternas y fetales; el lado materno está constituido por el estroma del útero, las células deciduales y las células del sistema inmunitario, en cambio el lado fetal consta de células de Hofbauer (macrófagos fetales), fibroblastos y el trofoblasto diferenciado en citotrofoblastos, sincitiotrofoblastos y trofoblasto extravelloso, que está en contacto con el lado materno (Macedo-da-Silva y col., 2020).



**Figura 3. Fisiopatología de la infección congénita por HCMV.** Infeción lítica materna/transmisión fetal. La infección lítica es ocasionada por una infección primaria, reactivación o una reinfección (nueva cepa); el citotrofoblasto interno está rodeado de fibroblastos placentarios y macrófagos que se conectan a los vasos sanguíneos fetales, se cree que la capa externa de sincitiotrofoblastos es permisiva al HCMV; en la sangre fetal el virus se puede esparcir a células (células endoteliales fetales, fibroblastos y células del musculo liso). Infeción fetal. HCMV desarrolla una infección de por vida debido a su capacidad de establecer latencia en los monocitos de sangre periférica y de células madre y progenitoras hematopoyéticas (HSPC) CD34+; los monocitos infectados luego de su entrada a los tejidos provocan su diferenciación a macrófagos o células dendríticas lo que conlleva a la reactivación y propagación viral. Infeción congénita. Las manifestaciones clínicas son el tamaño pequeño para la edad gestacional (PEG), la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y pérdida auditiva neurosensorial (SNHL), entre otras. Adaptada de Lawrence y col. (2024).

Posee una estructura en forma de disco adherida a la pared uterina (decidua), esta conecta al feto a través del cordón umbilical y entra en contacto con la sangre materna dentro del espacio sanguíneo veloso, formado entre la placenta y la decidua basal (Pereira, 2018). Las vellosidades coriónicas contienen vasos sanguíneos fetales (BV) y forman continuamente vellosidades ramificadas a lo largo de la gestación (Pereira, 2018).

El intercambio entre la sangre materna y el compartimiento fetal se produce a través de la superficie de las vellosidades a través de los sincitiotrofoblastos (STB), que es un sincitio multinucleado para el intercambio de sustancias clave y una barrera física a la entrada de patógenos (Pereira, 2018). La viremia materna y la infección de las células de la decidua basal exponen a los STB a los viriones en la sangre y los liberan localmente en la sangre intervillosa; además la infección en la decidua parietal podría extenderse a la membrana coriónica (Pereira, 2018).

Se cree que la transmisión vertical del HCMV en el útero comienza con la infección de la placenta a partir de la circulación materna (Itell y col., 2017). El virus de las células uterinas maternas infectadas se replica en las células deciduales y se propaga a la placenta, lo que lleva a una infección focal de los citotrofoblastos (Singh y col., 2021). Los sincitiotrofoblastos expresan los receptores del factor del crecimiento epidérmico (EGFR) necesarios para la entrada del CMV, sin embargo, se cree que el virus no puede entrar en la capa del sincitiotrofoblasto sin la presencia de receptores Fc neonatales (FcRn) expresado en la superficie celular (Singh y col., 2021). Se plantea que los anticuerpos IgG débilmente neutralizantes forman complejos inmunitarios de viriones-IgG que se someten a transcitosis a través del receptor FcRn

que se expresa en los sincitiotrofoblastos placentarios en la superficie del núcleo de las vellosidades, de aquí la infección se extiende a los fibroblastos del estroma y a los vasos sanguíneos fetales, provocando una infección fetal (Singh y col., 2021).

En el útero grávido, la infección inicial es en la vasculatura uterina que se extiende al trofoblasto extraveloso (Uenaka y col., 2019). El CMV se replica en el citotrofoblasto subyacente provocando una infección focal que se propaga al estroma veloso y a los capilares fetales (Uenaka y col., 2019).

La replicación del CMV podría afectar la remodelación vascular y ocasionar fibrosis, ocluyendo el flujo sanguíneo y reduciendo aún más el intercambio entre la circulación materna y el feto (Uenaka y col., 2019).

Las placentas infectadas son grandes y pálidas o pequeñas y fibróticas; los hallazgos microscópicos muestran prominente fibrosis, mineralización de las vellosidades, infiltrados de células plasmáticas en el estroma de las vellosidades y grandes inclusiones intracelulares con o sin inclusiones citoplasmáticas basófilas más pequeñas (Uenaka y col., 2019).

#### **4.6.2. Daño fetal**

Se presenta una alteración de la placenta en la patogenia de la infección congénita por CMV (Auriti y col., 2021). Este se replica en los citotrofoblastos, interfiriendo con la diferenciación e invasión de los citotrofoblastos, inhibe el desarrollo adecuado de las vellosidades y provoca edema/fibrosis placentaria y el deterioro del transporte de oxígeno y sustancias nutritivas al feto, lo que puede contribuir a una restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) (Auriti y col., 2021).

Los trastornos fetales asociados con la infección del CMV están relacionados con la infección directa del feto, sin embargo, el desarrollo y la función anormales de la placenta también pueden contribuir al desarrollo y la gravedad de la enfermedad (Auriti y col., 2021).

Los mecanismos moleculares que participan en el daño placentario relacionado con el CMV son el desarrollo deficiente de la matriz extracelular con una expresión disminuida de moléculas de integrina, lo que conduce a una menor capacidad de adhesión celular e invasión celular; el deterioro de la actividad de las metaloproteinasas de matriz (MMP) en la placenta mediado por la IL-10, con la subsiguiente menor expresión de moléculas de HLA en los citotrofoblastos; la activación del receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR), lo que interfiere con las funciones biológicas del citotrofoblastos (Auriti y col., 2021).

#### **4.7. Transmisión de HCMV**

La diseminación del CMV comienza cuando un individuo entra en contacto con fluidos corporales, como lágrimas, saliva, orina, semen o leche materna de un individuo infectado (Collins-McMillen y col., 2018). La excreción de CMV puede durar meses o años y puede ser continua o intermitente (Davis y col., 2017).

Por parte de individuos asintomáticos seropositivos, a través del contacto con los fluidos corporales o la donación de órganos (Lawrence y col., 2024). Puede ocurrir por el contacto cercano (con orina, saliva y otros fluidos), la transferencia de sangre, sexualmente, transplacentariamente, perinatalmente y durante la lactancia (Plotogea y col., 2022).

#### **4.7.1. Transmisión materno-fetal**

Las fuentes principales de infección materna primaria por CMV son la actividad sexual y el contacto con niños pequeños (Davis y col., 2017).

La transmisión del CMV de la madre al hijo (transmisión vertical) puede ocurrir en el útero (infección congénita con mayor riesgo de secuelas), durante el parto o durante la lactancia (Davis y col., 2017). La transmisión intrauterina es el resultado del cruce transplacentario del virus, que luego se replica en múltiples tejidos embrionarios o fetales (figura 4) (Davis y col., 2017).

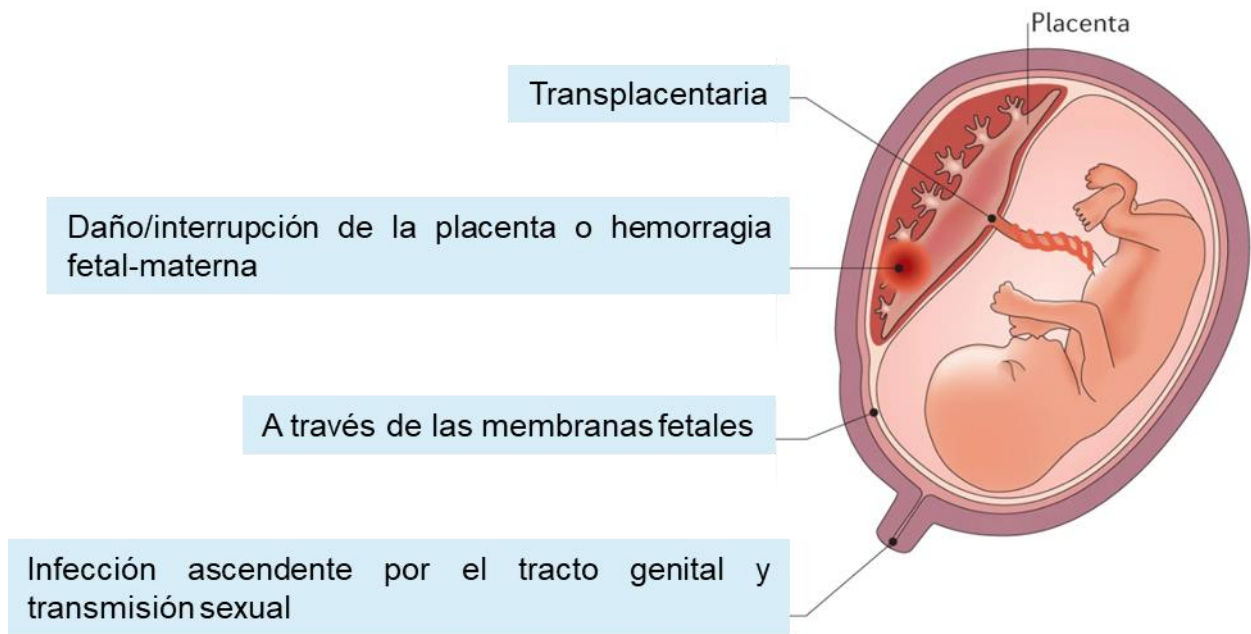
Por otro lado, la transmisión intraparto y posnatal puede ocurrir por la ingestión o aspiración de las secreciones cervicovaginales durante el parto, por la lactancia o por vías de transmisión horizontal (Davis y col., 2017).

La transmisión vertical puede ser ocasionada por una infección primaria materna durante la gestación o por la reactivación de una infección materna anterior, ya que, el HCMV puede reactivarse esporádicamente a partir de la latencia en las células mieloides de la médula ósea (Macedo-da-Silva y col., 2020).

El riesgo de transmisión congénita es del 40% cuando la infección materna primaria ocurre en el primer trimestre y alrededor del 25% de los lactantes tendrán complicaciones, por otro lado, el riesgo de transmisión congénita en mujeres con inmunidad previa es del 0.2 al 2% (Macedo-da-Silva y col., 2020).

La placenta es la vía principal de la transmisión materno-fetal, en donde CMV se propaga durante la viremia materna y la otra ruta de infección placentaria son las infecciones ascendentes del tracto genital (Uenaka y col., 2019).





**Figura 4. Rutas de transmisión materno-fetal.** Citomegalovirus puede transmitirse de la madre al feto a través de múltiples mecanismos, como la transmisión transplacentaria directa, daño o alteración placentaria y/o hemorragia fetal-materna, mediante las membranas fetales, de forma ascendente por el tracto genital y por transmisión sexual. Adaptada de Megli y Coyne (2022).

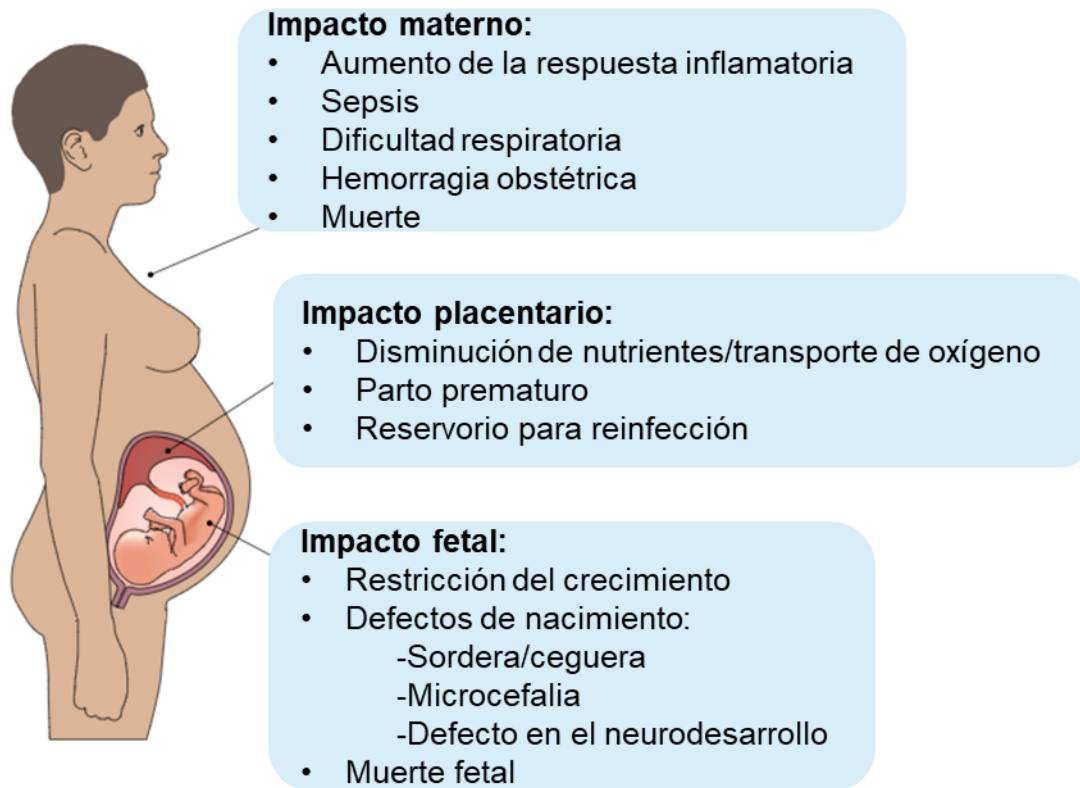
#### **4.8. Manifestaciones clínicas del HCMV**

En individuos sanos la infección por CMV presenta síntomas ambiguos y relativamente leves; sin embargo, ante la ausencia de una adecuada inmunidad adaptativa del huésped, la infección representa un riesgo de enfermedad potencialmente mortal muerte (Wang y Zhao, 2020). Las manifestaciones clínicas pueden variar desde ser asintomáticos o con presencia de síntomas leves hasta provocar enfermedad significativa y mortal cuando son personas inmunocomprometidas (Plotogea y col., 2022). Algunos síntomas reportados son fiebre, erupciones, faringitis y linfadenopatías, además pueden ocasionar neumonía, encefalitis, neuropatía, hepatitis, daño ocular posterior, enfermedades del tracto digestivo y urinario, entre otras (Plotogea y col., 2022).

Es altamente patógena entre lactantes con infección congénita y pacientes inmunocomprometidos, como los receptores de trasplantes (Macedo-da-Silva y col., 2020). En pacientes inmunocomprometidos pueden presentar fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso y dolor articular o muscular (Collins-McMillen y col., 2018). En pacientes que han recibido trasplante de órganos sólidos o células madre presenta complicaciones infecciosas como neumonía intersticial, gastroenteritis, retinitis, hepatitis, fracaso del injerto y muerte (Collins-McMillen y col., 2018).

##### **4.8.1. En mujeres embarazadas e infección congénita**

La infección primaria durante el embarazo es asintomática en aproximadamente el 75-95% de las madres con un periodo de incubación de 20 a 60 días, pero puede presentarse como una mononucleosis leve o un síndrome similar a la gripe con fiebre persistente y fatiga (Figura 5) (Davis y col., 2017).



**Figura 5. Manifestaciones clínicas en la infección congénita.** La infección por citomegalovirus durante el embarazo puede tener un impacto en la madre, en el feto y/o en la propia placenta, provocando diversas manifestaciones clínicas en cada lugar. Adaptada de Megli y Coyne (2022).

De los pacientes con mononucleosis un tercio de ellos presentarán manifestaciones dermatológicas (variedad de erupciones) (Davis y col., 2017). La infección primaria también puede conducir a complicaciones graves específicas de órganos (Boucoiran y col., 2021). Es la causa principal viral de discapacidades del desarrollo neonatal, incluida la pérdida auditiva neurosensorial (SNHL) y el daño del sistema nervioso central (Paradowska y col., 2019).

Las infecciones por CMV interfieren en el desarrollo placentario robusto que es fundamental para el mantenimiento saludable del embarazo (Uenaka y col., 2019). Puede provocar restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), parto prematuro, anomalías fetales o neonatales y muerte (0.5% de las infecciones congénitas) (Uenaka y col., 2019).

Aproximadamente del 5-10% de los recién nacidos infectados por CMV son sintomáticos, que incluyen SNHL unilateral o bilateral, coriorretinitis, microcefalia, hepatomegalia, esplenomegalia, trombocitopenia, petequias, ictericia y convulsiones (Paradowska y col., 2019). De estos sintomáticos del 45-85% desarrollará secuelas permanentes, que incluyen la pérdida de la audición (35%), deficiencias motoras/cognitivas (43%) y discapacidad visual (6%) (Paradowska y col., 2019).

Por otro lado, el 15% de los recién nacidos asintomáticos desarrollan secuelas neurológicas a largo plazo en los próximos años de vida, principalmente pérdida de audición (Paradowska y col., 2019).

El mayor riesgo de presentar síntomas graves, en el feto o en el recién nacido, es en casos de infección materna primaria en el primer trimestre, sin embargo, el riesgo

de transmisión aumenta con el avance de la gestación de un 40% en los dos primeros trimestres hasta un 60% en el tercer trimestre (Davis y col., 2017).

El predictor más fuerte de CMV congénito al nacer y de secuelas a largo plazo es la transmisión en el útero de una infección materna primaria a una edad gestacional más temprana (Davis y col., 2017).

#### **4.9. Diagnóstico de HCMV**

##### **4.9.1. Prenatal**

No se recomienda oficialmente ninguna prueba de laboratorio para CMV durante el embarazo, pero se recomienda el diagnóstico durante el primer trimestre de gestación (Auriti y col., 2021).

Para la detección de CMV en el embarazo se recomienda la identificación de anticuerpos dentro del complejo ToRCH (Plotogea y col., 2022). Antes o al comienzo del embarazo se realiza la detección de anticuerpos contra patógenos ToRCH para determinar el estado inmunológico de la madre, siendo estos convencionalmente *Toxoplasma gondii*, virus del herpes simple tipo 1 y 2 (HSV-1 y HSV-2), citomegalovirus y el virus de la rubéola (Warnecke y col., 2020). Son los patógenos más comunes causantes de anomalías congénitas o defectos del nacimiento, ya que, pueden transmitirse al niño por infección vertical (intrauterina, subparto o posnatal) (Warnecke y col., 2020). Las pruebas serológicas sirven de apoyo al diagnóstico de la infección, diferenciar entre infecciones primarias o secundarias, evaluar los riesgos del embarazo y proporcionar medidas de profilaxis (Warnecke y col., 2020). Por otro lado, no es

recomendable realizar un diagnóstico de rutina de ToRCH en mujeres embarazadas asintomáticas de bajo riesgo (Warnecke y col., 2020).

En mujeres embarazadas las pruebas serológicas son el método principal para el diagnóstico de la infección por citomegalovirus (Wang y Oyeniran, 2023). Los niveles de IgM contra CMV aumentan en la primera y segunda semana después de la infección, disminuye y generalmente son indetectables cuatro meses después (Wang y Oyeniran, 2023). En cambio, IgG es detectable a partir de las dos semanas después de la infección alcanzando niveles altos a los dos o tres meses y permanece de por vida (Wang y Oyeniran, 2023). La prueba del índice de avidéz de IgG se puede utilizar para determinar una infección primaria reciente, las muestras con un índice de avidéz bajo (menor al 50%) indica que la infección ocurrió recientemente dentro de los últimos tres a cuatro meses (Wang y Oyeniran, 2023).

La combinación de pruebas serológicas específicas para IgM, IgG y la avidéz de IgG puede ser de ayuda en la distinción entre infecciones maternas primarias y secundarias (Auriti y col., 2021). Sin embargo, puede ser un desafío debido a la poca sensibilidad de IgM y la evaluación de IgG se ha descrito de manera deficiente (Auriti y col., 2021). La detección del DNA de CMV en los fluidos corporales maternos podría ser fiable si se cuenta con un estado serológico detectado antes del embarazo, además se requieren de pruebas moleculares con alta sensibilidad y especificidad (Auriti y col., 2021).

Para confirmar el diagnóstico es necesario el uso de técnicas de PCR para la detección de ADN viral en sangre u otros fluidos corporales (orina, saliva, secreciones vaginales) (Plotogea y col., 2022). Es un medio certero para el diagnóstico de una

infección materna activa y de un alto riesgo de infección fetal (Plotogea y col., 2022). Actualmente, la detección por PCR de ADN molecular posee un alto rendimiento, especificidad y sensibilidad (Plotogea y col., 2022).

La detección de ADN viral de CMV por PCR a partir de secreciones cervicales uterinas es un método no invasivo y altamente específico para predecir la infección fetal en mujeres embarazadas de alto riesgo con una sensibilidad del 50% (Tanimura y Yamada, 2018). Además, que se puede aislar el ADN de CMV incluso cuando no es detectable en sangre (Tanimura y Yamada, 2018).

#### **4.9.2. Fetal**

La detección de anomalías fetales mediante ecografía o estudios de imágenes puede ser el primer indicio de una infección congénita por CMV en ausencia de signos y síntomas de la madre o pruebas serológicas, sin embargo, carecen de sensibilidad y especificidad para predecir la infección congénita sintomática (Tanimura y Yamada, 2018). Poseen baja especificidad y precisión, dependen del personal médico con experiencia considerable (Plotogea y col., 2022). El diagnóstico por imágenes fetales se basa en hallazgos ultrasonográficos anormales (aumento de la ecogenicidad periventricular, ventriculomegalia, calcificaciones intracraneales y quistes periventriculares) (Auriti y col., 2021).

Cuando se confirma la infección materna primaria, la amniocentesis con PCR del CMV o cultivo viral realizado en el líquido amniótico después de las 21-22 semanas de gestación puede detectar si se produjo una transmisión intrauterina; es el estándar de oro para diagnosticar la infección por CMV en el útero con una sensibilidad y valor predictivo de un resultado negativo del 93% y una especificidad de un resultado

positivo del 100% (Auriti y col., 2021). Es un método altamente sensible y específico para diagnosticar la infección fetal, pero puede aumentar el riesgo de la rotura de las membranas y la toma de muestra antes de las 21 semanas puede provocar falsos negativos (Tanimura y Yamada, 2018). Este método tiene la mayor capacidad de predicción, pero se evita debido a los riesgos asociados a su procedimiento (Plotogea y col., 2022). Además, se sugiere el estudio anatomopatológico de la placenta podría ser de ayuda en la evaluación del riesgo de infección por CMV en el embarazo (Boucoiran y col., 2021).

#### **4.9.3. Neonatal**

Para el diagnóstico de una infección congénita es indispensable detectar HCMV en cultivos o el ADN del virus en sangre, orina, saliva o líquido cefalorraquídeo (LCR) dentro de las primeras tres semanas de vida (Lawrence y col., 2024).

Las pruebas de diagnóstico para CMV deben realizarse dentro de los primeros 21 días de vida; más allá de este punto, es difícil diferenciar entre la infección por CMV congénita y la adquirida después del nacimiento (Wang y Oyeniran, 2023). Después del nacimiento, se debe realizar un ensayo de PCR de la orina y/o saliva del recién nacido dentro de las primeras tres semanas de vida (Auriti y col., 2021). También podrían ser útiles las muestras de gotas de sangre seca (DBS) para la detección de CMV congénita y adquirida (Auriti y col., 2021).

#### **4.10. Tratamiento de HCMV**

Para las formas moderadas y graves de la infección por CMV el tratamiento incluye agentes antivirales, esta terapia se ofrece a pacientes inmunocomprometidos



(Plotogea y col., 2022). Para los pacientes sanos solo se utilizan medicamentos para tratar los síntomas clínicos debido a que la infección tiene una buena resolución (Plotogea y col., 2022).

Actualmente los fármacos antivirales disponibles para el tratamiento de CMV son el valaciclovir, ganciclovir y valganciclovir, estos poseen la capacidad de inhibir la ADN polimerasa viral (Auriti y col., 2021). El tratamiento durante el embarazo sigue siendo limitado, el valaciclovir oral y la globulina hiperinmune específica para CMV (CMV-HIG) se han estudiado para prevenir la infección fetal por CMV o tratar una infección fetal establecida (Boucoiran y col., 2021).

Debido a la alta prevalencia y el riesgo asociado con la infección, el Comité Asesor Nacional de Vacunas (NVAC) ha agregado al HCMV a la lista de infecciones de alta prioridad para el desarrollo de vacunas (Macedo-da-Silva y col., 2020). Algunos avances han demostrado que la vacuna de la glicoproteína B viral recombinante es beneficiosa para prevenir infecciones en mujeres, pero no existe aún una vacuna autorizada (Macedo-da-Silva y col., 2020).

#### **4.11. Genotipos de HCMV**

Diversos estudios han demostrado la presencia de múltiples genotipos del CMV en una amplia variedad de grupos de población como en adultos inmunocompetentes, niños que asisten a guarderías, personas infectadas con VIH, receptores de aloinjertos y lactantes con infección congénita (Ross y col., 2020). La genotipificación de CMV se ha centrado principalmente en gB, gN y gH, los cuales desempeñan un papel en la entrada del virus y pueden influir en la infectividad o patogenicidad de CMV (Hu y col., 2020).

La virulencia de las diferentes cepas de HCMV puede ser un factor importante en la aparición y gravedad de las enfermedades asociadas a HCMV debido a la variación genética en genes funcionalmente importantes, como lo son las glicoproteínas gB, gN y gO que están involucradas en la penetración a la célula huésped, tropismo celular o replicación (Handous y col., 2021).

La glicoproteína H (gH) está codificada por el gen UL75 y posee dos genotipos, gH1 y gH2, basados en la variabilidad en el dominio N-terminal de 37 aminoácidos (Handous y col., 2021). No se han correlacionado con la infección sintomática, pero se ha encontrado asociación con la hipoacusia en lactantes (Handous y col., 2021). La glicoproteína O (gO) codificada por el gen UL74 se le han identificado ocho variantes genéticas, cinco genotipos principales (gO1-5) con subgenotipos (gO1a-c, gO2a-b) (Handous y col., 2021).

La glicoproteína gN codificada por el gen UL73 tiene cuatro variantes genómicas principales gN1-4, gN3 está subdividida en gN3a y gN3b, además gN4 posee tres subgrupos gN4a-c (Handous y col., 2021). La glicoproteína gB codificada por el gen UL55 se le han identificado cinco genotipos que son gB1-5 (Handous y col., 2021).

Varios estudios han sugerido que algunos genotipos gB pueden estar asociados a una infección grave (Gonzalez-Sanchez y col., 2015). La mayoría de los pacientes con VIH reportan el genotipo gB2 con el más frecuente, en los pacientes que tuvieron algún trasplante reportan el genotipo gB1 como el más predominante (Gonzalez-Sanchez y col., 2015). En México, en estudios de niños con trasplante de médula ósea los genotipos predominantes eran los tipos gB1 y gB2 (30 y 27%, respectivamente) (Gonzalez-Sanchez y col., 2015). También se observó esta predominancia en niños y

mujeres con infecciones por HCMV, en cambio el de menor frecuencia fue el gB3 (Gonzalez-Sanchez y col., 2015). Mostrándose en México el predominio de los genotipos gB1 y gB2 (Gonzalez-Sanchez y col., 2015).

Se ha descrito en diferentes estudios que el genotipo gB1 es el más frecuente entre los receptores de trasplantes de órganos sólidos seguido de los genotipos gB2, gB3 y gB4 (Bilgilier y col., 2022). En otro estudio se reportó el genotipo gB1 como el más frecuente en pacientes inmunocomprometidos, con tasa de infección mixta alta, cargas virémicas más altas, rechazo de injertos y de estar infectados con otros herpesvirus (Bilgilier y col., 2022). Por otro lado, se demuestra que el genotipo gB2 era el más prevalente entre recién nacidos y mujeres embarazadas infectadas por HCMV, pero gB4 se asociaba con el síndrome de sepsis en recién nacidos (Bilgilier y col., 2022).

La transmisión placentaria parece ser independiente de una cepa de virus específica y se detectan diferentes genotipos de CMV en recién nacidos (Paradowska y col., 2019). La asociación entre las proteínas de superficie de las variantes de CMV y el resultado clínico sigue siendo controvertida (Paradowska y col., 2019).

#### **4.12. Relación de HCMV con la infección por VPH**

El cáncer de cuello uterino representa el 7.5% de las muertes por cáncer en las mujeres alrededor del mundo (Kienka y col., 2019). Es el tercer cáncer más común en el mundo y el cuarto con mayor mortalidad en mujeres (Raju, 2014). Principalmente en mujeres de 15 a 44 años y el factor etiológico principal demostrado en la etiopatogenia del cáncer de cuello uterino es el virus del papiloma humano (VPH), es necesario más no suficiente para causar el cáncer (Ghosh y col., 2019; Raju, 2014). Se han

establecido factores de riesgo hormonales, tabaquismo, dietéticos e infecciones de transmisión sexual adicionales importantes para el desarrollo del cáncer de cuello uterino (Grce y col., 2004). Factores de riesgo como la edad de la primera relación sexual, número de parejas sexuales, consumo de alcohol, consumo de tabaco, uso prolongado de anticonceptivos orales, uso de dispositivos anticonceptivos intrauterinos, múltiples embarazos y la coinfección con otras infecciones de transmisión sexual, entre otros, aumentan el riesgo de desarrollar cáncer de cuello uterino (Marinho-Dias y col., 2013).

Mundialmente las coinfecciones virales representan del 10-15% de los tipos de cáncer (Ghosh y col., 2019). Y para el desarrollo de una patología cervical (evolución a cáncer cervical) se considera que se requiere la coinfección de VPH con otros virus de transmisión sexual como lo son el virus del herpes simple, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de Epstein-Barr (VEB) y HCMV (Sánchez-González y col., 2023). Se ha descrito que estos virus establecen latencia de por vida y se han relacionado con el aumento del desarrollo de riesgos de neoplasia cervical (Ghosh y col., 2019).

Citomegalovirus infecta con frecuencia el tracto genital y se ha descrito que está asociado con algunas neoplasias malignas (Raju, 2014). Además, se ha reportado en todo tipo de lesiones cervicales (1.58-61.0%), sin embargo, su papel en el cáncer sigue siendo controvertido (Raju, 2014). Algunas de las explicaciones del papel de HCMV en el cáncer de cuello uterino son: la persistencia de HCMV da lugar a cervicitis crónica que contribuye a la inmunosupresión en el cuello uterino lo que conlleva a la predisposición de adquirir la infección por VPH (Raju, 2014). También ayuda en la

reactivación de VPH latente y, por último, la transactivación de genes virales y celulares de VPH debido a los productos genéticos de los genes inmediatos y tempranos de HCMV (Raju, 2014). Es decir, todo ocurre gracias a la ayuda de la expresión de proteínas tempranas inmediatas (IE1 e IE2) del HCMV que mejoran el desarrollo de tumores malignos (Kienka y col., 2019). La expresión de HCMV en líneas celulares tumorales ha demostrado que interfiere en vías de señalización, promueve la supervivencia celular, la angiogénesis, alteraciones en la motilidad y adhesión celular, desregula varios procesos fisiológicos normales que controlan el ciclo celular, implicación en la invasión celular y la modulación del sistema inmunológico (Kienka y col., 2019). El papel de HCMV como cofactor de la carcinogénesis cervical del VPH no está bien establecido, podría deberse a una infección oportunista de HCMV en los casos infectados por VPH o por promover un ambiente inmunosupresor que favorecerá la carcinogénesis asociada a la infección por VPH (Kienka y col., 2019).

#### **4.13. Antecedentes**

Arellano-Galindo y col., en Ciudad de México realizaron un estudio con 387 muestras de saliva y gotas de sangre de recién nacidos prematuros con mayor riesgo, además de 375 muestras de leche materna de las madres (Arellano-Galindo y col., 2014). Se identificó HCMV en el 5.1% de los recién nacidos y en el 97.3% de las madres (Arellano-Galindo y col., 2014). Se realizó serología en las madres, cultivo con la saliva y para confirmación de la positividad se realizaron ensayos de PCR (amplificación del gen UL123) para los tres tipos de muestras (Arellano-Galindo y col., 2014). Además, realizaron una genotipificación donde el genotipo más frecuente fue

gB2 en un 76.5% en los recién nacidos prematuros y un 46.6% en las madres (Arellano-Galindo y col., 2014).

En Carolina del Norte en 2019 en un estudio realizado por Kienka en mujeres no embarazadas entre 30 a 65 años de bajos ingresos, obtuvieron un total de 60 muestras recolectadas a partir de cepillos cervicales (Kienka y col., 2019). Se buscaba la detección viral de VEB, VPH y HCMV por medio de técnicas de PCR (el gen utilizado para la amplificación de HCMV fue el gen UL55); las positivities encontradas fueron del 43%, 28% y 38%, respectivamente (Kienka y col., 2019). Además, identificaron una coinfección del 20% de VEB con VPH y del 12% de CMV con VPH (Kienka y col., 2019). La codetección de CMV y VPH no se asoció con un mayor grado de enfermedad cervical; mientras que VEB se asoció con un mayor riesgo de lesiones cervicales de alto grado (Kienka y col., 2019).

En China, se realizó un estudio sobre el modo de eliminación del HCMV en mujeres seropositivas no embarazadas en edad fértil a partir de muestras de orina, sangre e hisopos vaginales de 1262 mujeres, en donde la detección de citomegalovirus fue del 0.6%, 3.2% y 10.5%, respectivamente (Ju y col., 2020). Se determinó estadísticamente una mayor frecuencia de HCMV en las secreciones vaginales y la carga viral fue significativamente mayor en la misma (Ju y col., 2020). Además, la excreción de HCMV en las secreciones vaginales se asoció con la presencia del ADN del HCMV en la orina, la presencia de IgM y antecedentes adversos en el embarazo (Ju y col., 2020).

En Sinaloa se encuentran dos tesis de maestría realizadas por nuestro equipo de investigación con mujeres embarazadas a partir de muestras de placenta de la cara

materna y fetal con el uso de pruebas moleculares, en este caso PCR. Soto-López en 2017 encontró una positividad del 59.25% de las muestras de placenta de las mujeres participantes, de las cuales se detectó CMV en un 31.25% en la cara materna, el 31.25% en la cara fetal y en ambas caras de la placenta fue del 37.5%% (Soto-López, 2017). Por otro lado, en 2020 por Casimiro-Martínez se reportó una positividad del 60.65% de las muestras de placenta de las participantes, en la cara materna fue del 29.51%, en la cara fetal un 9.83% y ambas caras en el 21.31% (Casimiro-Martínez, 2020). Además, se realizó otro estudio en el Hospital Civil de Culiacán de Sinaloa en el 2018 por Bátiz-Salazar a partir de restos de óvulo-placentarios de abortos espontáneos del primer trimestre de la gestación mediante inmunohistoquímica y se obtuvo una positividad del 22% (de 76 casos), sin embargo, no fue posible asociar HCMV con el aborto (Bátiz-Salazar y col., 2018).

## V. JUSTIFICACIÓN

Citomegalovirus representa un problema de salud, social y económico, presenta una incidencia que va desde el 40 hasta casi el 100% de personas infectadas en el mundo, con una seroprevalencia mayor en grupos socioeconómicos bajos. En México se ha reportado que el 90% de la población se encuentra infectada y las mujeres en edad fértil representan una aproximación al 100%. Aunado a esto, es la causa más común de infección congénita que conlleva al mayor número de secuelas, principalmente problemas de sordera, retrasos en el neurodesarrollo y muerte. Por ello, la importancia de la aplicación de técnicas moleculares que ayuden a conocer la distribución del virus de la población sinaloense en contribución a la epidemiología molecular del estado, la cual respalda el desarrollo de vacunas considerada una prioridad de salud pública.



## **VI. HIPÓTESIS**

Existe una frecuencia del 12% de infección por HCMV en mujeres en edad fértil de Sinaloa

## **VII. OBJETIVOS**

### **7.1. Objetivo general**

Determinar la frecuencia de HCMV en mujeres en edad fértil de Sinaloa

### **7.2. Objetivos específicos**

7.2.1. Objetivo 1. Determinar la frecuencia de HCMV en muestras de endo-exo cérvix de mujeres en edad fértil del estado de Sinaloa

7.2.2. Objetivo 2. Asociar los datos demográficos (lugar de procedencia y edad) con la infección por HCMV

7.2.3. Objetivo 3. Relacionar la infección por VPH con la infección por HCMV

## **VIII. MATERIALES Y MÉTODOS**

### **8.1. Diseño experimental**

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal. La población de estudio fueron mujeres en edad fértil que acudieron a sus servicios en los laboratorios de Delia Barraza en colaboración con el laboratorio de Microscopía de la Facultad de Ciencias Químico-Biológicas.

Se obtuvo una muestra de endo-exo cérvix a partir de un citocepillo. El proyecto se llevó a cabo en el laboratorio de Microscopía de la Facultad de Ciencias Químico-Biológicas de la Universidad Autónoma de Sinaloa.

#### **8.1.1. Criterios de inclusión**

- Muestras de endo-exo cérvix de mujeres en edad fértil que asistieron a sus servicios en Delia Barraza
- Mujeres que aceptaron participar en el estudio por medio de la carta de consentimiento informado

#### **8.1.2. Criterios de exclusión**

- Muestras de mujeres que no firmaron la carta de consentimiento informado

#### **8.1.3. Criterios de eliminación**

- Muestras con insuficiente cantidad o degradación del DNA para su análisis

#### **8.1.4. Tamaño de la muestra**

Se calculó el tamaño de la muestra para una población finita de acuerdo con los datos obtenidos en el INEGI del año 2020.

Donde:

$$n = \frac{Nz^2pq}{(N-1)e^2 + z^2pq} = \frac{(793\ 059)(1.96^2)(0.80)(0.20)}{(793\ 059 - 1)(0.1^2) + (1.96^2)(0.80)(0.20)} = 61.46$$

n = Individuos necesarios para el estudio

N = Tamaño de la población

Z<sup>2</sup> = Seguridad del 95% (1.96 al cuadrado)

e = Error máximo admisible (0.1)

p = Probabilidad a favor (0.80)

q = Probabilidad en contra (0.20)

## 8.2. Materiales

### 8.2.1. Muestra biológica

Las muestras cervicales fueron recolectadas con la ayuda de un citocepillo utilizado en los frotis cervicales. Luego se colocaron en tubos de 15 ml con PBS 1X para su conservación, transporte y almacenamiento a una temperatura de -4°C hasta su procesamiento.

## 8.3. Metodología

### 8.3.1. Extracción de ADN

Se realizó la extracción con el uso de un kit comercial *Wizard Genomic DNA Purification Kit* (Promega®). Primero se concentró la pastilla de células, para ello la muestra se agitó vigorosamente por vótex y se transfirió a un tubo *ependorf* de 1.5 ml. Luego se centrifugó a 14 000 rpm/1min y se decantó el sobrenadante,

Posteriormente se agregó 600 µl de solución de lisis de núcleos más 7 µl de proteinasa K (10 mg/ml), se mezclaron por pipeteo e incubaron a 55°C durante 24 horas. A continuación, se agregaron 3 µl de solución de ARNasa e incubó a 37°C durante 30 min. Transcurrido el tiempo se le agregaron 200 µl de solución de precipitación de proteínas y se agitó por vórtex por 20 segundos para después ponerlo en hielo durante 5 minutos y centrifugarlo a 14 000 rpm/4min. El sobrenadante resultante se transfirió a un microtubo nuevo de 1.5 ml y se le agregó 600 µl de isopropanol frío, para luego mezclarlo por inversión para centrifugarlo a 14 000 rpm/1min y decantar el sobrenadante cuidadosamente.

Finalmente, se le agregaron 600 µl de etanol al 70%, se mezcló por inversión suave y centrifugó a 14 000 rpm/1min (2 veces). Se dejó secar la pastilla de ADN en una campana de extracción durante 20 min para agregar 50 µl de solución de rehidratación de ADN, la cual se incubó a 65°C por 1 h.

### **8.3.2. Determinación de la integridad del ADN**

Para la integridad del ADN se realizó una PCR para el gen constitutivo GAPDH de 614 pb (Heydt y col., 2014). Los primers que se utilizaron fueron los siguientes:

G6F= 5' – GAGTCCACTGGCGTCTTCA – 3'

G6R= 5'- GTCTGCAAAAGGAGTGAGGC – 3'

Las condiciones del mix de reacción fueron 9.5 µl de agua inyectable, 3 µl de MgCl<sub>2</sub>, 1 µl de DNTP's, 5 µl de buffer 10X, 0.25 µl de primer G6-F, 0.25 µl de primer G6-R, 1 µl de Taq y 5 µl de ADN (Heydt y col., 2014). Las condiciones del termociclador fueron las siguientes: desnaturalización inicial 95°C/3min, desnaturalización 95°C/40s,

alineamiento 55.8°C/40s, extensión 72 °C/35 s, extensión final 72 °C/5 min en un total de 35 ciclos (Heydt y col., 2014). Los productos obtenidos se visualizaron en una electroforesis en gel de agarosa al 2% a 90 V en 80 minutos con la ayuda de un transiluminador *Spectrolite Select Series* (Heydt y col., 2014).

### **8.3.3. PCR para el gen UL123 de HCMV**

Se utilizaron *primers* para el gen UL123 que codifica para la proteína de la región antigénica temprana inmediata (MIE) de HCMV para su identificación, donde se obtuvieron productos de 300 pb que se visualizaron en una electroforesis en gel de agarosa al 2% a 100 V en un periodo de 40 minutos (Demmler y col., 1988). Los *primers* que se utilizaron son los siguientes:

MIE4F= 5'-CCAGCGGCCTCTGATAACCAAGCC-3'

MIE5R= 5'- CAGCACCATCCTCCTCTTCCTCTGG-3'

Las condiciones del mix de reacción fueron 11.5 µl de agua inyectable, 2 µl de MgCl<sub>2</sub>, 1 µl de DNTP's, 2.5 µl de buffer 10X, 1 µl de primer MIEF4-F, 1 µl de primer MIEF5-R, 1 µl de Taq y 5 µl de ADN (Demmler y col., 1988). Las condiciones del termociclador fueron las siguientes: desnaturalización inicial 95°C/5min, desnaturalización 95°C/45s, alineamiento 53°C/45s, extensión 72°C/1min, extensión final 72°C/5min en un total de 35 ciclos (Demmler y col., 1988).

### **8.4. Análisis estadístico**

Los datos fueron representados por medio de tablas y gráficos con la ayuda del programa Excel. También se utilizó el paquete de software estadístico IBM SPSS para

el análisis de los datos. Haciendo uso de la prueba  $Ji^2$  de Pearson o exacta de Fisher, según corresponda. Se hará uso de un grado de significancia estadística de  $p < 0.05$ .

## IX. RESULTADOS

### **Objetivo 1. Determinar la frecuencia de HCMV en muestras de endo-exo cérvix de mujeres en edad fértil del estado de Sinaloa**

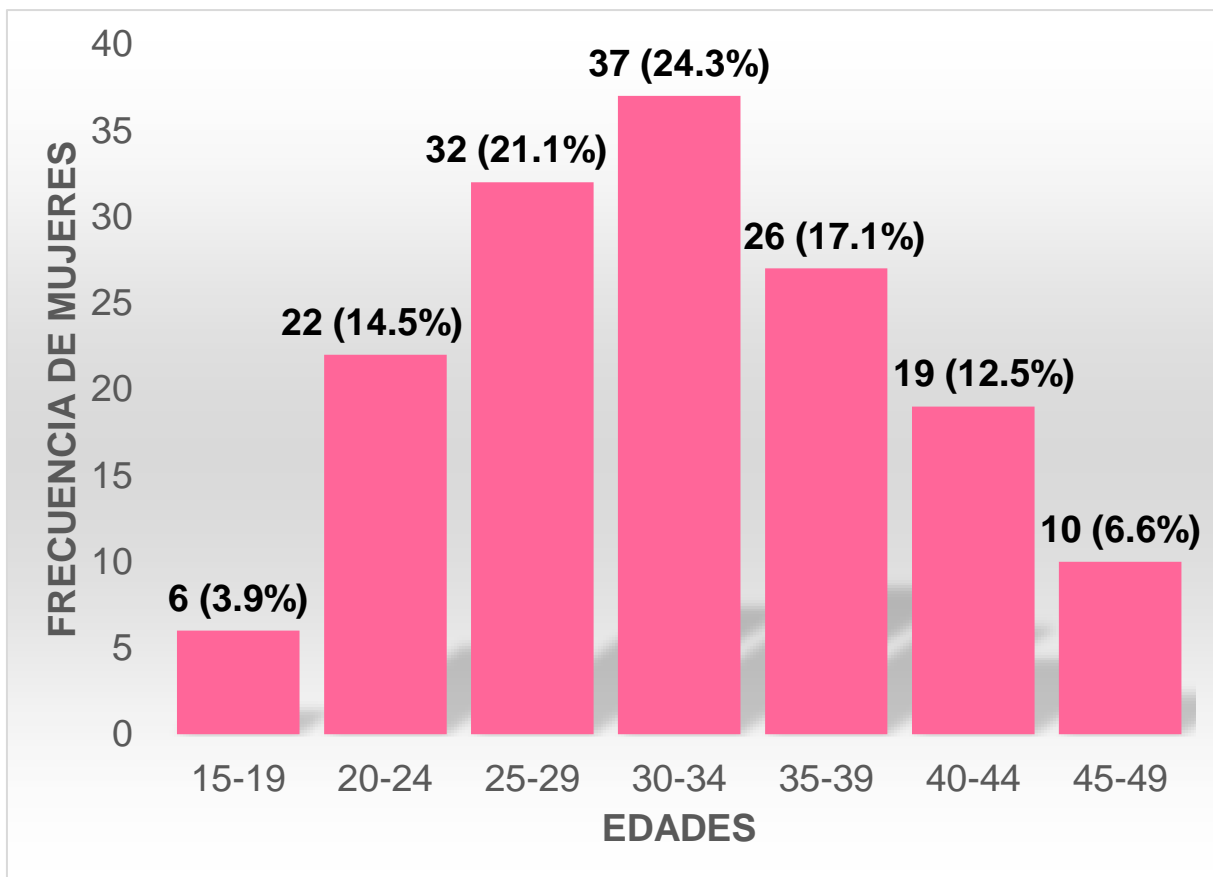
#### **9.1. Descripción de la población**

La recolección de las muestras se realizó de febrero de 2021 a noviembre de 2022 obteniendo un total de 152 muestras cervicales correspondientes a mujeres en edad fértil que asistieron a sus servicios a los laboratorios Delia Barraza en colaboración con el laboratorio de Microscopía.

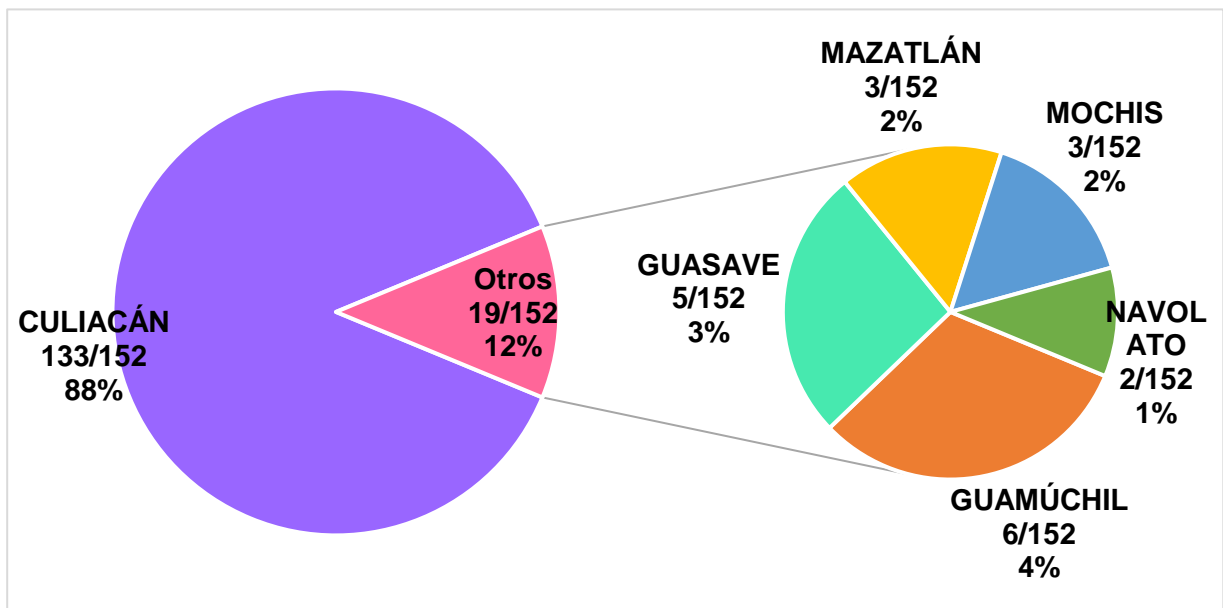
El estudio incluyó mujeres con un rango de edad que oscilaba de los 16 a 49 años, con un promedio de edad de 31 años. Se muestra la distribución de las edades respecto al número de mujeres. Las edades de las mujeres en edad fértil participantes se clasificaron desde la edad de 15 años hasta los 49 años de 15-19 (6, 3.9%), 20-24 (22, 14.5%), 25-29 (32, 21.1%), 30-34 (37, 24.3%), 35-39 (26, 17.1%), 40-44 (19, 12.5%) y 45-49 (10, 6.6%); donde se observa una mayor cantidad de mujeres en las edades que van desde los 25 a 34 años, principalmente en los grupos 30-34 con el 24.3% de mujeres en edad fértil y seguido del grupo de edad de los 25-29 con el 21.1%. Por otro lado, hay una disminución en el número de mujeres a partir de las edades de los 35 años a los 49 años (figura 6).

Por otro lado, de acuerdo con el lugar de procedencia de las mujeres en edad fértil el 88% eran de Culiacán (133/152), y el otro 12% (19/152) pertenecían a Guamúchil (4%, 6/152), Guasave (3%, 5/152), Mazatlán (2%, 3/152), Mochis (2%, 3/152) y Navolato (1%, 2/152) (figura 7).





**Figura 6. Distribución de las edades de las mujeres participantes.** Se muestra la clasificación de las edades de las mujeres que va desde los 15 hasta los 49 años; donde se puede observar un mayor número de mujeres en las edades que comprenden los 25 a 34 años, también se observa una disminución del número de mujeres a partir de los 35 años hasta los 49 años.

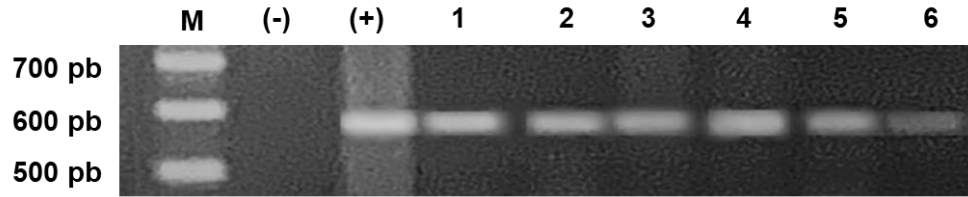


**Figura 7. Lugar de procedencia de la población.** Nos señala la distribución de las mujeres en edad fértil de acuerdo a su lugar de procedencia. El 88% pertenecían a Culiacán, seguido de Guamúchil (4%), Guasave (3%), Mazatlán (2%), Mochis (2%) y Navolato (1%).

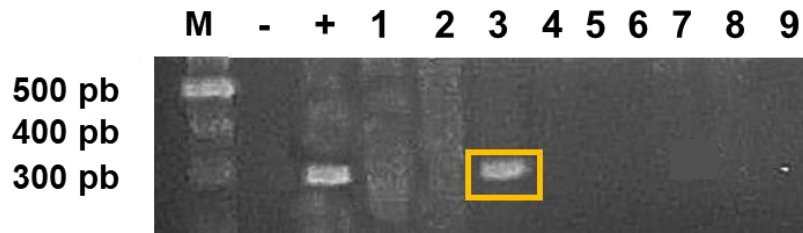
## 9.2. Identificación molecular de HCMV

Se analizaron muestras cervicales de mujeres en edad fértil del periodo de febrero 2021 a noviembre 2022 y se les realizó una PCR para el gen GAPDH como control de integridad del ADN (figura 8). Se obtuvo un total de 152 muestras y se les realizó la identificación de HCMV mediante la amplificación del gen UL123 con un tamaño de 300 pb (figura 9).

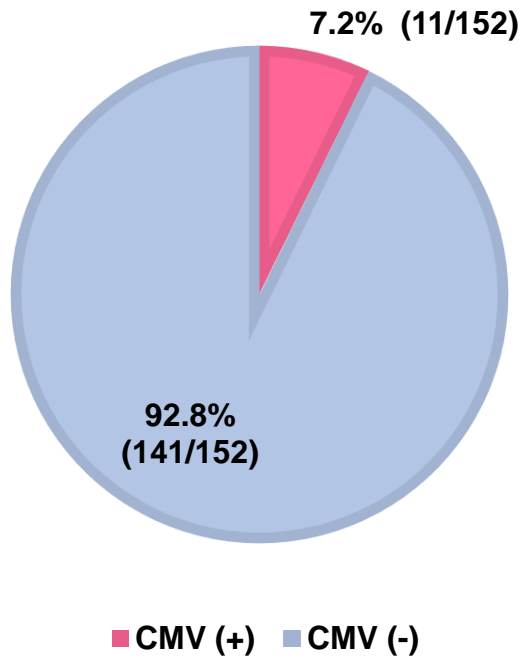
Se identificó a HCMV en el 7.2% (11/152) de las muestras de endo-exo cérvix pertenecientes a las mujeres en edad fértil participantes (figura 10). De acuerdo con la positividad por grupos etarios, de 15-19 (0%, 0/6), 20-24 (9.1%, 2/22), 25-29 (12.5%, 4/32), 30-34 (2.7%, 1/37), 35-39 (7.4%, 2/27), 40-44 (0%, 0/19) y 45-49 (20%, 2/10). Se observó una mayor positividad en los grupos de edad de 45-49 con un 20%, seguido del grupo de 25-29 con un 12.5% y de 20-24 con 9.1% (figura 11).



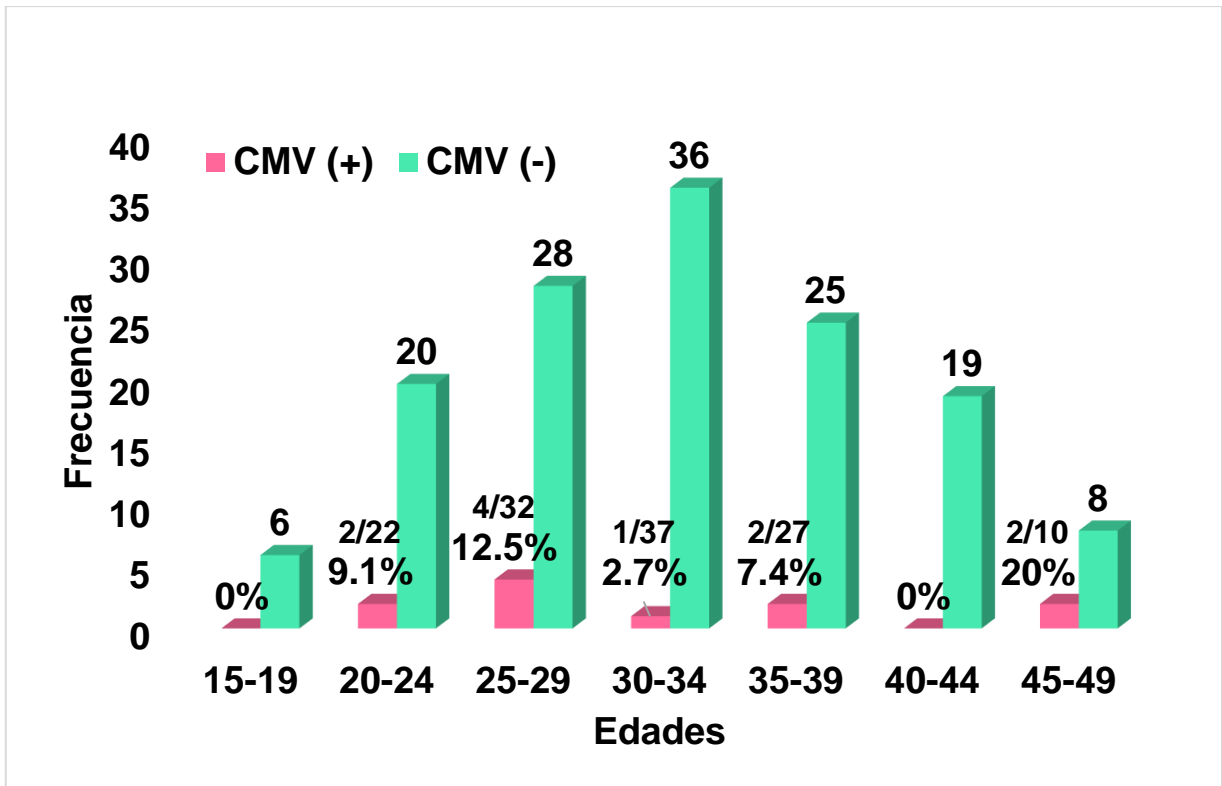
**Figura 8. Amplificación del gen GAPDH por PCR.** Se observa una banda de 614 pb correspondiente al gen constitutivo GAPDH como control de integridad del ADN. De izquierda a derecha, primero se encuentra un marcador de 100 pb, luego el control negativo, control positivo y 6 muestras que presentan una banda correspondiente a GAPDH.



**Figura 9. Amplificación del gen UL123 por PCR.** Se observa una banda de 300 pb correspondiente al gen UL123 indicando positividad a HCMV. De izquierda a derecha, primero está un marcador de 100 pb, seguido de un control negativo, un control positivo y un total de 9 muestras analizadas. La muestra marcada con el número 3 presenta una banda de 300 pb correspondiente a HCMV.



**Figura 10. Identificación molecular de HCMV.** Se identificó la presencia de HCMV en un 7.2% (11/152) de las mujeres en edad fértil.



**Figura 11. Positividad por grupos etarios.** Se muestran las frecuencias de acuerdo con los grupos de edades, la mayor positividad observada fue en el grupo de 45-49 (20%), seguido del grupo de 25-29 (12.5%) y de 20-24 (9.1%).

## **Objetivo 2. Asociar los datos demográficos (lugar de procedencia y edad) con la infección por HCMV**

### **9.3. Análisis de la asociación de datos demográficos con la infección por HCMV**

Los datos demográficos que se tomaron en cuenta fueron la edad y el lugar de residencia de las mujeres en edad fértil de Sinaloa. De acuerdo con el análisis la asociación de la edad con la infección por citomegalovirus no es estadísticamente significativo ( $p=0.305$ ) (Tabla 1).

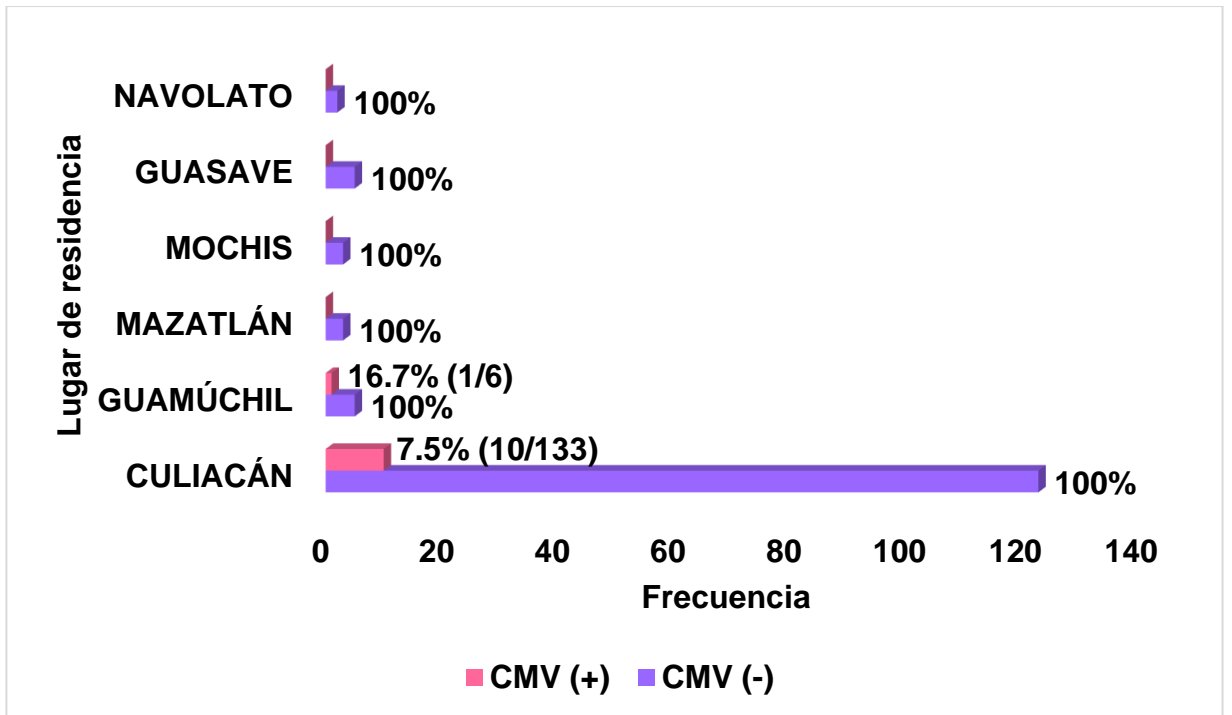
Por otro lado, la relación del lugar de residencia con HCMV se obtuvo positividad a CMV en Culiacán del 7.5% (10/133) y de Guamúchil el 16.7% (1/6), en donde en Guasave, Mazatlán, Mochis y Navolato no hubo positividad a HCMV (Figura 12). Además, no hubo asociación estadísticamente significativa entre el lugar de residencia y la infección por citomegalovirus ( $p=0.782$ ).



**Tabla 1. Características demográficas de la población y la infección por HCMV**

<b>Características demográficas de las mujeres en edad fértil</b>				
<b>Variable</b>	<b>Mujeres en edad fértil</b>	<b>Positividad a HCMV</b>		<b>Valor de p</b>
		<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>	
<b>Edad</b>				
15-19	6	0	0	
20-24	22	2	9.1	
25-29	32	4	12.5	
30-34	37	1	2.7	0.305*
35-39	26	2	7.4	
40-44	19	0	0	
45-49	10	2	20	
<b>TOTAL</b>	<b>152</b>	<b>11</b>		
<b>LUGAR DE PROCEDENCIA</b>				
Culiacán	133	10	7.5	
Guamúchil	6	1	16.7	
Mazatlán	3	0	0	0.782*
Mochis	3	0	0	
Guasave	5	0	0	
Navolato	2	0	0	
<b>TOTAL</b>	<b>152</b>	<b>11</b>		

\*Prueba exacta de Fisher



**Figura 12. Asociación del lugar de residencia de la población con la infección por citomegalovirus.** La gráfica nos muestra que, de acuerdo con la positividad a citomegalovirus, el 7.5% (10/133) corresponde a mujeres en edad fértil que pertenecen a Culiacán mientras que el 16.7% (1/6) pertenecían a Guamúchil.

### **Objetivo 3. Relacionar la infección por VPH con la infección por HCMV**

#### **9.4. Análisis de la asociación de la infección por VPH con la infección por HCMV**

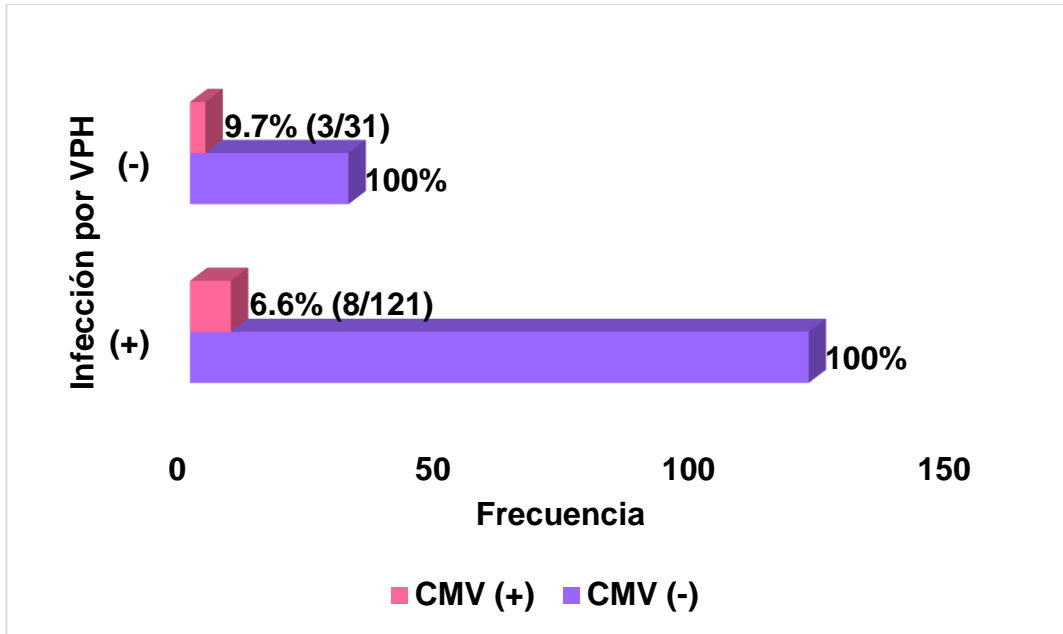
La asociación de los datos ginecológicos, en este caso la infección por virus del papiloma humano (VPH) con la infección por HCMV no presentó asociación estadísticamente significativa ( $p=0.696$ ) (Tabla 2).

La coinfección que mostró la positividad a VPH con CMV fue del 6.6% (3/31) mientras que aquellos que eran negativos a la infección por VPH y positivos a citomegalovirus fue del 9.7% (8/121) (Figura 13).

**Tabla 2. Infección por VPH en la población y la infección por HCMV**

<b>Infección por VPH de las mujeres en edad fértil</b>				
<b>Variable</b>	<b>Mujeres en edad fértil</b>	<b>Positividad a HCMV</b>		<b>Valor de p</b>
		<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>	
<b>VPH</b>				
Positivo	121	8	6.6	0.696*
Negativo	31	3	9.7	
<b>TOTAL</b>	152	11		

\*Prueba exacta de Fisher



**Figura 13. Coinfección de VPH con HCMV.** Nos muestra la coinfección de acuerdo con la positividad, donde tenemos que el 6.6% de las mujeres en edad fértil positivas a citomegalovirus también eran positivas a la infección por VPH, por otro lado, el 9.7% solo era positivo a CMV y no a VPH.

## X. DISCUSIÓN

En este estudio se analizaron muestras de endo-exo cérvix obtenidas por medio de un citocepillo en mujeres en edad fértil (15-49 años) en el periodo que comprende desde febrero de 2021 a noviembre de 2022. Las secreciones genitales en adultos son descritas como un líquido frecuente en la diseminación de HCMV, lo que concuerda con lo reportado en los diversos estudios en donde se han identificado factores de riesgo sexuales asociados a la seropositividad de HCMV (Cannon y col., 2015). Por otro lado, el HCMV se ha identificado de manera recurrente en el tracto genital femenino durante la última etapa del embarazo debido a su reactivación y el cuál puede ser detectado tanto en fluidos cervicales como vaginales (Begnel y col., 2021). Además, la detección de HCMV en secreciones cervicales se ha determinado como un predictor de infección congénita en mujeres embarazadas, teniendo en cuenta que la infección por HCMV es la causa más frecuente de infección congénita (Tanimura y Yamada, 2018). También la excreción de HCMV se ha detectado con mayor frecuencia en secreciones vaginales en comparación con la orina o sangre, detectando cargas virales más elevadas entre mujeres seropositivas sanas en edad fértil, y son las muestras más adecuadas para evaluar la excreción de HCMV en mujeres embarazadas seropositivas (Ju y col., 2020; Sapúan y col., 2022).

Las mujeres en edad fértil participantes comprenden las edades de 15 a 49 años de acuerdo con lo dictado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (OMS, 2018). Se obtuvieron muestras de endo-exo cérvix de mujeres en edad fértil con un rango que oscilaba de los 16 a 49 años y con un promedio de 31 años. La clasificación de los grupos de edades de las mujeres en edad fértil participantes fue de acuerdo con la

clasificación otorgada por la INEGI en el año 2020 y las edades fueron distribuidas desde los 15 a 49 años en 7 grupos. En los grupos de edad de 25-29 (21.1%) y 30-34 (24.3%) hubo un mayor porcentaje de mujeres. Nuestros datos coinciden con lo reportado en otro estudio realizado en China con mujeres en edad fértil con un rango de edad que se encontraba entre los 20 a 45 años y con un promedio de 30 años, donde la mayoría tenía entre 25 a 34 años (Ju y col., 2020).

De acuerdo con el lugar de procedencia de las mujeres en edad fértil, el mayor porcentaje provenían de Culiacán en un 88% y el resto (12%) de Guamúchil (4%), Guasave (3%), Mazatlán (2%), Mochis (2%) y Navolato (1%). Sin embargo, no se encontró diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.782$ ).

En este estudio se obtuvo una frecuencia de HCMV en mujeres en edad fértil del 7.2% (11/152). A nivel mundial la frecuencia reportada de detección de HCMV en muestras de cérvix es del 18.9% y en América del Norte del 12.8% (Raju, 2014). Por otro lado, en el mundo se han reportado positividad en muestras de cérvix que varían desde el 1.4% al 66% (Staykova y col., 2016).

De acuerdo con lo reportado en Suecia por Berntson en 2013, obtuvieron una frecuencia del 11.5% (35/305) de infección por HCMV en muestras de cérvix de mujeres jóvenes sanas (23-26 años) población con más riesgos de infecciones de transmisión sexual (Berntson y col., 2013).

En comparación con Staykova en 2016 en Bulgaria, se obtuvo una mayor frecuencia en nuestro trabajo (7.2%) comparado con lo reportado por ellos que fue del 5.8% en muestras de cérvix de mujeres asintomáticas casadas provenientes de una ciudad pequeña, consideradas como población de bajo riesgo (Staykova y col., 2016).

Una manera de evitar el contagio con HCMV es principalmente al educar y fomentar las medidas de prevención correspondientes (Izquierdo y col., 2021). Sin embargo, el conocimiento acerca de la infección por citomegalovirus es bajo a nivel mundial (Smithers-Sheedy y col., 2022). Por ejemplo, de acuerdo con lo reportado en Australia solo el 16% de las mujeres embarazadas ha escuchado acerca del citomegalovirus, solo 1 de cada 6 de ellas lo conoce y el 58% no sabe cómo se infecta una persona con el HCMV (Smithers-Sheedy y col., 2022). Por otro lado, los profesionales de la salud a cargo de las mujeres embarazadas menos del 10% les hablan acerca de la prevención de la infección por citomegalovirus (Smithers-Sheedy y col., 2022).

La principal forma de prevención son las medidas de higiene las cuales reducen el riesgo de infección por HCMV; especialmente el lavado de manos considerado el pilar en la prevención de las enfermedades infectocontagiosas (Izquierdo y col., 2021). Un hábito de higiene que se intensificó hasta un 84% más con la llegada de la pandemia en el 2020 por el virus del SARS-CoV-2 y se extendió en los diferentes ámbitos sociales, laborales o familiares lo cual contrajo cambios positivos en los hábitos de higiene de la población en general a nivel mundial (PAHO, 2021). Además, otras medidas preventivas que se optaron durante el periodo de la pandemia fue el confinamiento y distanciamiento social que conllevó a la reducción de las interacciones y contacto entre las personas (Reyes-Ramos y Meza-Jiméne, 2021). En un estudio realizado en un Hospital Infantil en Henan, China por Zhang en niños de 1 a 18 años, se recopilaron datos epidemiológicos desde 2016 hasta 2022 para observar el impacto de la pandemia por COVID-19 en la infección por citomegalovirus (Zhang y col., 2023).



Donde se observó que las infecciones por HCMV disminuyeron en los niños de todas las edades después de la pandemia, es decir, la positividad (ADN-CMV, IgM-CMV) fue significativamente mayor antes de la pandemia que después de la misma (Zhang y col., 2023). Lo que sugiere que la infección por citomegalovirus en niños cambió antes y después de la pandemia, los cambios asociados pueden ser principalmente las medidas que se tomaron durante la pandemia como la suspensión de clases y las medidas de higiene (lavado de manos) (Zhang y col., 2023).

Se analizaron los datos de mujeres en edad fértil por grupos etarios, que comprendían de los 15 a 49 años. Se mostró un aumento en el número de participantes de los 15 a 34 años; lo cual concuerda con lo registrado por la Secretaría de Salud en México donde menciona que en las instituciones del sector salud se realizan las pruebas de citología cervical principalmente para mujeres de 25 a 34 años y en aquellas que hayan comenzado una vida sexual activa (Secretaría de Salud, 2015). También la Organización Panamericana de la Salud (OPS) recomienda la realización de estas pruebas a partir de los 25 años y hasta los 64 años (OPS, 2022). Por otro lado, a partir de los 35 hasta los 49 años se presenta una disminución en el número de mujeres en edad fértil, que concuerda con lo reportado por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) que menciona que las mujeres entre más edad tengan es mayor la probabilidad de que no se realicen ninguna prueba de citología cervical (CDC, 2022).

De acuerdo con la positividad de los grupos etarios, se observó un mayor número de mujeres positivas a la infección por HCMV en el grupo que comprendía las edades de 45-49 (20%, 2/10), 25-29 (12.5%, 4/32) y 20-24 (9.1%, 2/22). Seguido de las edades

de 35-39 (7.4%, 2/27), 30-34 (2.7%, 1/37), 15-19 (0%, 0/6) y 40-44 (0%, 0/19). No se demostró diferencia estadísticamente significativa de la edad con la infección por HCMV.

En un estudio realizado por Li en 2023, coincide con nuestros resultados donde en el grupo de 15-19 años no se presentó ninguna frecuencia al igual que nuestros resultados de un 0% en el mismo grupo (Li y col., 2023). Además, concuerda con lo reportado por Zhang en 2023, donde la positividad por HCMV disminuyó en niños de 5 a 18 años después de la pandemia de COVID-19 debido a las políticas aplicadas por el gobierno (Zhang y col., 2023).

En 2011 por Silver, realizó un estudio en la India en mujeres (25 a 85 años) que no estaban embarazadas y la mayor positividad detectada fue en los grupos de 25-29 (25.81%) y 30-34 (33.67%), concuerda con los resultados obtenidos en nuestro trabajo donde una de las mayores positivities fue en el grupo de 25 a 29 años (12.5%) (Silver y col., 2011).

Además, en un estudio en China en mujeres seropositivas sanas en edad fértil la frecuencia de HCMV fue mayor en el grupo de 20-24 (17.6%), seguido de las edades de 25-34 (10.2%) y de 35-44 (9%); concuerda con los resultados obtenidos de las positivities de los grupos de 35 a 44 años donde obtuvimos un 7.4% en las edades de 35 a 44 y de un 0% en las edades de 40-44 (Ju y col., 2020).

Dentro de las mayores positivities encontradas fue en las edades de 20-24 (9.1%) y 25-29 (12.5%) lo cual podría interpretarse debido a una vida sexual más activa, la mayor prevalencia de patógenos asociados al comportamiento sexual y de enfermedades de transmisión sexual (ITS) de dicha población (Ju y col., 2020;

Berntson y col., 2013). También podría deberse a factores sociales como la participación más temprana y prolongada de las mujeres en edad fértil en el cuidado de niños pequeños y bebés potencialmente infecciosos, donde se ha reportado que el 50% de las mujeres en edad fértil tienen riesgo de infección primaria por HCMV debido al contacto con niños (Warnecke y col., 2020; Davis y col., 2017). Por otro lado, las tasas de natalidad más elevadas se encuentran en las mujeres entre 20 a 34 años en Estados Unidos (Lanzieri y col., 2016). Y de acuerdo con lo reportado por la INEGI en el año 2021, el mayor número registrado de nacimientos correspondían a madres con una edad que oscilaba entre los 20 a 29 años (51.4%) (INEGI, 2021). Según lo reportado y nuestros resultados los grupos de edad de 20 a 29 años, donde se presentó una de las mayores positivities a HCMV, representan un grupo de riesgo en donde la transmisión congénita puede ocurrir en un 50% de mujeres con infección primaria por HCMV en el embarazo y en un 2% en mujeres con infección no primaria (Davis y col., 2017). Debido a que existe una mayor susceptibilidad a una infección primaria y factores de riesgo como lo son el intervalo entre embarazos en un lapso menor a 24 meses y un aumento de la paridad (Lanzieri y col., 2016). Sugiriendo una posible transmisión de HCMV de la madre al hijo, en caso de estar embarazada o a una pareja sexual (Berntson y col., 2013).

Por otro lado, la mayor positividad encontrada en nuestro trabajo fue en las edades de 45 a 49 años con un 20% en donde Silver reportó una positividad similar del 21.21% en el mismo grupo etario (Silver y col., 2011). Y en un estudio elaborado por Staykova en 2016 solo encontró positividad en mujeres mayores a 35 años (rango de edad de 17 a 57 años) (Staykova y col., 2016). De acuerdo con lo reportado por

Sharghi en 2019, el riesgo de presentar una infección por citomegalovirus aumenta con la edad y específicamente en mujeres embarazadas la frecuencia es más alta en mujeres menores a 30 años (Sharghi y col., 2019). También De la Calle establece que la prevalencia mundial de HCMV en mujeres en edad fértil aumenta a causa de la edad (De la Calle y col., 2022).

Algunos de los factores asociados a la frecuencia alta por la infección por HCMV en esta edad puede ser debido a la prevalencia asociada a la edad avanzada, si son mujeres que han dado a luz a más de un hijo y si han tenido un número mayor o igual a 10 parejas sexuales en su vida (Tinoco-Racero y col., 2014; Lanzieri y col., 2016). Cabe resaltar que de acuerdo con lo reportado la infección por citomegalovirus es una infección frecuente a nivel mundial y en mayores de 40 años del 50 al 85% han cursado con la infección (Tinoco-Racero y col., 2014). La cual se puede dar también debido a una infección secundaria, es decir, por una reinfección por otra cepa o una reactivación principalmente (Tinoco-Racero y col., 2014). Citomegalovirus posee la capacidad de permanecer de forma latente durante años en los diferentes tipos de células (que actúan como reservorio) (Tinoco-Racero y col., 2014). Su reactivación se origina desde los sitios de latencia y es ocasionada por diversos estímulos, como la inmunodepresión o enfermedades críticas (Tinoco-Racero y col., 2014). Es decir, cuando el sistema inmunológico está comprometido o debilitado; las reactivaciones ocasionan la eliminación del virus y potencialmente causar infecciones, principalmente en personas con respuestas inmunitarias debilitadas (como personas mayores o inmunodeprimidas) (Müller y Di-Benedetto, 2024). Además, HCMV ocasiona una inflamación persistente que contribuye al desarrollo y progresión de enfermedades que

se relacionan con la edad, como enfermedades cardiovasculares, trastornos neurodegenerativos y cáncer (Müller y Di-Benedetto, 2024). Intensifica la patogénesis de estas enfermedades, lo que conlleva a considerarse como un factor de riesgo la infección por citomegalovirus en personas mayores (Müller y Di-Benedetto, 2024).

La variación entre las positividades podría deberse a diferencias en factores en el comportamiento sexual, el origen geográfico y la población estudiada (Staykova y col., 2016). Las poblaciones estudiadas en comparación a la nuestra principalmente eran con características específicas de las mujeres como el no estar embarazadas, casadas, considerando la sintomatología y la seropositividad previa de las mujeres. De acuerdo con lo reportado la prevalencia de la infección por HCMV es muy frecuente y variable a nivel mundial dependiendo de la población y la localización geográfica; por eso la importancia de conocer la distribución de la infección por HCMV en los diversos grupos de personas y regiones en el mundo (Tinoco-Racero y col., 2014). Datos que generan conocimiento sobre la eliminación de citomegalovirus en las muestras de endo-exo cérvix de mujeres en edad fértil en Sinaloa.

Finalmente, la coinfección de VPH con HCMV se ha reportado que podría aumentar el riesgo de cáncer en el cuello uterino (Chan y col., 2001). Diversos estudios han encontrado que el HCMV y el VPH podrían funcionar como cofactores en el desarrollo de cáncer cervical (Sánchez-González y col., 2023). Se reporta que los productos de los genes tempranos inmediatos de citomegalovirus pueden transactivar otros genes virales y celulares (Chan y col., 2001). No se ha asociado al citomegalovirus como un agente etiológico del cáncer, sino se ha descrito que funciona

más bien como un oncomodulador, aunque no ha sido investigado a detalle (Kienka y col., 2019).

En nuestro trabajo se obtuvo una coinfección del 6.6% de HCMV con la infección con VPH, de acuerdo con lo reportado a frecuencia bruta en el mundo de coinfección de HCMV con VPH es del 36.5% (Raju, 2014). En un estudio realizado por Kienka en 2019 reportó una coinfección del 12% (7/60) en mujeres de bajos ingresos y no embarazadas, donde no hubo asociación estadísticamente significativa entre la infección por CMV y el estado de VPH. Por otro lado, Sánchez-González en un estudio realizado en un Hospital Regional en Chiapas la coinfección reportada fue del 2.2% (2/89) en mujeres casadas (Sánchez-González y col., 2023). Por lo tanto, se ha determinado que la frecuencia de coinfección de HCMV con la infección por VPH varía con la distribución de la población específica, de acuerdo con los estudios realizados anteriormente (Raju, 2014). Además, no se encontró asociación de la infección por VPH con HCMV estadísticamente significativa ( $p=0.696$ ).

## **XI. CONCLUSIONES**

### **11.1. Conclusión general**

- Se identificó HCMV en un 7.2% de las muestras de endo-exo cérvix de las mujeres en edad fértil de Sinaloa

### **11.2. Conclusiones específicas**

- Primer estudio en Sinaloa de identificación de citomegalovirus en muestras de endo-exo cérvix en mujeres en edad fértil
- La mayor positividad se presentó en los grupos etarios de 45-49 (20%), 25-29 (12.5%) y 20-24 (9.1%)
- La asociación de la infección por HCMV con la edad, lugar de procedencia o la infección por VPH no fue estadísticamente significativa

## **XII. PERSPECTIVAS DEL PROYECTO**

- Conocer a profundidad más datos sociodemográficos y gineco-obstétricos de las mujeres en edad fértil para determinar su asociación con la infección por citomegalovirus

- Conocer la sintomatología de las mujeres al momento de realizar el estudio

- Ampliar el estudio a Hospitales de diferentes partes de Sinaloa

- Realizar un análisis de los genotipos circulantes de las mujeres en edad fértil y asociarlos a la gravedad de la enfermedad



### XIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Arellano-Galindo, J., Villanueva-García, D., Cruz-Ramirez, J. L., Yalaupari-Mejía, J. P., Uribe-Gutiérrez, G., Velazquez-Guadarrama, N., Nava-Frias, M., Munoz-Hernández, O., y Mejía-Arangure, J. M. (2014). Detection and gB genotyping of CMV in Mexican preterm infants in the context of maternal seropositivity. *Journal of infection in developing countries*, 8(6), 758–767. <https://doi.org/10.3855/jidc.3501>
2. Auriti, C., De Rose, D. U., Santisi, A., Martini, L., Piersigilli, F., Bersani, I., Ronchetti, M. P., y Caforio, L. (2021). Pregnancy and viral infections: Mechanisms of fetal damage, diagnosis and prevention of neonatal adverse outcomes from citomegalovirus to SARS-CoV-2 and Zika virus. *Biochimica et biophysica acta*, 1867(10), 166198. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2021.166198>
3. Barry, P. A., Deere, J. D., Yue, Y., Chang, W. W., Schmidt, K. A., Wusow, F., Chiuppesi, F., Diamond, D. J., Sparger, E.E., Walter, M.R., y Hartigan-O'Connor, D.J. (2020). Cytomegalovirus (CMV)-Vectored Vaccines for HIV and Other Pathogens. *AIDS*, 34(3), 335-349. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000002396>
4. Bátiz-Salazar, D. M., Garnica-Núñez, C., Ríos-Burgueño, E. F., Dehesa-López, E., y Pereza-Garay, F. J. (2018). Frecuencia de infección por citomegalovirus asociado a abortos. *Revista Médica UAS*, 8(3), 125-132. <http://dx.doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v8.n3.003>

5. Begnel, E. R., Drake, A. L., Kinuthia, J., Matemo, D., Huang, M. L., Ásbjörnsdóttir, K. H., Chohan, V., Beima-Sofie, K., John-Stewart, G., Lehman, D., & Slyker, J. (2021). Cervical cytomegalovirus reactivation, cytokines and spontaneous preterm birth in Kenyan women. *Clinical and experimental immunology*, 203(3), 472–479. <https://doi.org/10.1111/cei.13558>
6. Berntsson, M., Dubicanac, L., Tunbäck, P., Ellström, A., Löwhagen, G. B., & Bergström, T. (2013). Frequent detection of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in cervical secretions from healthy young women. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 92(6), 706–710. <https://doi.org/10.1111/aogs.12134>
7. Bilgiler, C., Schneider, M., Kuhrer, K., Kilb, N., Hartl, R., Topakian, T., Kastner, M. T., Herz, T., Nelson, C. S., Permar, S.R., Roth, G., & Steininger, C. (2022). Heterosubtypic, cross-reactive immunity to human Cytomegalovirus glycoprotein B. *Clinical and experimental immunology*, 208(2), 245-254. <https://doi.org/10.1093/cei/uxac031>
8. Boucoiran, I., Mayer, B.T., Krantz, E.M., Marchant, A., Pati, S., Boppana, S., Wald, A., Corey, L., Casper, C., Schiffer, J.T., & Gantt, S. (2019). Non-Primary Maternal CMV Infection Following Viral Shedding in Infants. *The Pediatric infectious disease journal*, 37(7), 627-631. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001877>
9. Boucoiran, I., Yudin, M., Poliquin, V., Caddy, S., Gantt, S., & Castillo, E. (2021). Guideline No. 420: Cytomegalovirus Infection in Pregnancy. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada: JOGC = Journal d'obstetrique et*

gynecologie du Canada : JOGC, 43(7), 893–908.  
<https://doi.org/10.1016/j.jogc.2021.05.015>

10. Cannon, M. J., Hyde, T. B., & Schmid, D. S. (2015). Review of cytomegalovirus shedding in bodily fluids and relevance to congenital cytomegalovirus infection. *Reviews in medical virology*, 21(4), 240–255.  
<https://doi.org/10.1002/rmv.695>
11. Casimiro-Martínez, A. J. (2020). Determinación de la frecuencia y genotipos gB de citomegalovirus humano (HCMV) en tejido placentario [Tesis de Maestría, Universidad Autónoma de Sinaloa]. Repositorio de la Universidad Autónoma de Sinaloa. <http://repositorio.uas.edu.mx/jspui/>
12. CDC. (2022, 13 de julio). Algunas mujeres mayores no están haciéndose las pruebas de detección de cáncer de cuello uterino según se recomienda. <https://www.cdc.gov/spanish/cancer/dcpc/research/articles/older-women-cervical-cancer-screenings.htm>
13. Chaer, F., Shah, D. P., y Chemaly, R. F. (2016). How I treat resistant cytomegalovirus infection in hematopoietic cell transplantation recipients. *Blood*, 128(23), 2624–2636. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-06-688432>
14. Chan, P. K., Chan, M. Y., Li, W. W., Chan, D. P., Cheung, J. L., y Cheng, A. F. (2001). Association of human beta-herpesviruses with the development of cervical cancer: bystanders or cofactors. *Journal of clinical pathology*, 54(1), 48-53. <https://doi.org/10.1136/jcp.54.1.48>

15. Collins-McMillen, D., Buehler, J., Peppenelli, M., y Goodrum, F. (2018). Molecular Determinants and the Regulation of Human Cytomegalovirus Latency and Reactivation. *Viruses*, 10(8), 444. <https://doi.org/10.3390/v10080444>
16. Conde-Ferrández, L., Ceh-Guerrero, A. L., Canché-Pech, J. R., Ayora-Talaver, G., y González-Losa, M. (2019). Infección por citomegalovirus humano en neonatos de un hospital público de Mérida, Yucatán. *Gaceta médica de México*, 155(2), 336-342. <https://doi.org/10.24875/gmm.19003736>
17. Correa, C., Kourí, V., Pérez, L., Soto, Y., y Limia, C. (2016). Diagnosis, gB genotype distribution and viral load of symptomatic congenitally infected CMV patients in Cuba. *Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association*, 36(10), 837-842. <https://doi.org/10.1038/jp.2016.95>
18. Davis, N. I., Rey, C. C., y Kourtis, A. P. 2017. Cytomegalovirus infection in pregnancy. *Birth Defects Research*, 109(5), 336-346. <https://doi.org/10.1002/bdra.23601>
19. De la Calle, M., Rodríguez-Molino, P., Romero-Gómez, M. P., y Baquero-Artigao, F. (2022). Seroprevalencia de citomegalovirus en mujeres embarazadas en Madrid: primer paso para un cribado sistemático. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 41(1), 55-56. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2022.01.013>
20. Demmler, G. J., Buffone, G. J., Schimbor, C. M., y May, R. A. (1988). Detection of cytomegalovirus in urine from newborns by using polymerase chain reaction DNA amplification. *The Journal of infectious diseases*, 158(6), 1177–1184. <https://doi.org/10.1093/infdis/158.6.1177>

21. Ghosh, S., Shetty, R. S., Pattanshetty, S. M., Mallya, S. D., Pandey, D., Kabekkodu, S. P., Kamath, V. G., Prabhu, N., D'souza, J., & Satyamoorthy, K. (2019). Human papilloma and other DNA virus infections of the cervix: A population based comparative study among tribal and general population in India. *PloS one*, 14(6), e0219173. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219173>
22. Gonzalez-Sanchez, H. M., Alvarado-Hernandez, D. L., Guerra-Palomares, S., Garcia-Sepulveda, C. A., y Noyola, D. E. (2015). Cytomegalovirus glycoprotein B genotypes in Mexican children and women. *Intervirology*, 58(2), 115–121. <https://doi.org/10.1159/000373922>
23. Grce, M., Husnjak, K., Matovina, M., Milutin, N., Magdic, L., Husnjak, O., y Pavelic, K. (2004). Human Papillomavirus, Cytomegalovirus, and Adeno-Associated Virus Infection in Pregnant and Nonpregnant Women with Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Journal of Clinical Microbiology*, 42(3), 1341-1344. <https://doi.org/10.1128/JCM.42.3.1341-1344.2004>
24. Handous, I., Hannachi, N., Achour, B., Marzouk, M., Hazgui, O., Khelif, A., y Boukadida, J. (2021). Cytomegalovirus Glycoprotein Polymorphisms and Increasing Viral Load in Non-Transplant Patients with Hematological Malignancies Undergoing Chemotherapy: A Prospective Observational Study. *Infectious diseases and therapy*, 10(3), 1549–1566. <https://doi.org/10.1007/s40121-021-00457-z>
25. Heydt, C., Fassunke, J., Künstlinger, H., Ihle, M. A., König, K., Heukamp, L. C., Schildhaus, H. U., Odenthal, M., Büttner, R., y Merkelbach-Bruse, S. (2014). Comparison of pre-analytical FFPE sample preparation methods and their

- impact on massively parallel sequencing in routine diagnostics. *PloS one*, 9(8), e104566. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104566>
26. Hoehl, S., Berger, A., Ciesek, S., y Rabenau, H. F. (2020). Thirty years of CMV seroprevalence-a longitudinal analysis in a German university hospital. *European journal of clinical microbiology and infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 39(6), 1095-1102. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03814-x>
27. Hu, H., Cheng, Y., Peng, Q., y Chen, K. (2020). Cytomegalovirus Genotype Distribution among Postnatally Infected Infants: Association of Glycoprotein B, Glycoprotein N and Glycoprotein H Types with CMV-Associated Thrombocytopenia. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*, 12(1), e2020057. <https://doi.org/10.4084/MJHID.2020.057>
28. Hyde, K., Sultana, N., Tran, A. C., Bileckaja, N., Donald, C. L., Kohl, A., Stanton, R. J., y Strang, B. L. (2021). Limited replication of human cytomegalovirus in a trophoblast cell line. *The Journal of general virology*, 102(11), 001683. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001683>
29. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). (2020). Censo de población y vivienda 2020. <https://cuentame.inegi.org.mx/monografias/informacion/sin/poblacion/>
30. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). (2022, 21 de septiembre). Estadística de nacimientos registrados 2021. <https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2022/NR/NR2021.pdf>

31. Itell, H. L., Nelson, C. S., Martinez, D. R., y Permar, S. R. (2017). Maternal immune correlates of protection against placental transmission of cytomegalovirus. *Placenta*, 60 Suppl 1(Suppl 1), S73–S79. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.04.011>
32. Izquierdo, G., Sandoval, A., Abarzúa, F., Silva, M., Torres, J. P., Yamamoto, M., Rodríguez, J. G., Aravena, M., Fuentes, D., Reyes, A., Conca, N., Cofré, F., Delpiano, L., Hernandez, M., Twele, L., Labraña, Y., Ferrés, M., Ribalta, G., Chuang, A., Ortega, X., Oliva, B., y Baltra, E. (2021). Recomendaciones para el diagnóstico y el manejo de la infección por citomegalovirus en la mujer embarazada y el recién nacido. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*, 86(6), 591-622. <https://dx.doi.org/10.24875/rechog.m21000038>
33. Jean-Beltran, P. M., y Cristea, I. (2014). The life cycle and pathogenesis of human cytomegalovirus infection: lessons from proteomics. *Expert review of proteomics*, 11(6), 697-711. <https://doi.org/10.1586/14789450.2014.971116>
34. Ju, D., Li, X. Z., Shi, Y. F., Li, Y., Guo, L. Q., & Zhang, Y. (2020). Cytomegalovirus shedding in seropositive healthy women of reproductive age in Tianjin, China. *Epidemiology and infection*, 148, e34. <https://doi.org/10.1017/S0950268820000217>
35. Kienka, T., Varga, M. G., Caves, J., Smith, J. S., y Sivaraman, V. (2019). Epstein-Barr virus, but not human cytomegalovirus, is associated with a high-grade human papillomavirus-associated cervical lesions among women in North Carolina. *Journal of medical virology*, 91(3), 450-456. <https://doi.org/10.1002/jmv.25336>

36. Kschonsak, M., Rougé, L., Arthur, C. P., Hoangdung, H., Patel, N., Kim, I., Johnson, M. C., Kraft, E., Rohou, A. L., Gill, A., Martinez-Martin, N., Payandeh, J., y Ciferri, C. (2021). Structures of HCMV Trimer reveal the basis for receptor recognition and cell entry. *Cell*, 184(5), 1232–1244.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.036>
37. Lanzieri, T. M., Kruszon-Moran, D., Gambhir, M., y Bialek, S. R. (2016). Influence of parity and sexual history on cytomegalovirus seroprevalence among women aged 20-49 years in the USA. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 135(1), 82-85. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2016.03.032>
38. Lawrence, S. M., Goshia, T., Sinha, M., Fraley, S. I., y Williams, M. (2024). Decoding human cytomegalovirus for the development of innovative diagnostics to detect congenital infection. *Pediatric research*, 95(2), 532-542. <https://doi.org/10.1038/s41390-023-02957-9>
39. Li, R., Han, L., Xiong, W., Wang, W., Fan, C., Li, M., Liu, X., & Ling, L. (2023). The impact of migration-related characteristics on the risk of TORCH infections among women of childbearing age: a population-based study in southern China. *BMC public health*, 23(1), 351. <https://doi.org/10.1186/s12889-023-15238-1>
40. Li, Z., Pang, J., Dong, L., y Yu, X. (2021). Structural basis for genoma packaging, retention, and ejection in human cytomegalovirus. *Nature Communications*, 12, 4538. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24820-3>



41. Macedo-da-Silva, J., Marinho, C. R. F., Palmisano, G., y Rosa-Fernandes, L. (2020). Lights and Shadows of TORCH Infection Proteomics. *Genes*, 11(8), 894. <https://doi.org/10.3390/genes11080894>
42. Marinho-Dias, J., Ribeiro, J., Monteiro, P., Loureiro, J., Baldaque, I., y Medeiros, R. (2013). Characterization of citomegalovirus and Epstein-barr virus infection in cervical lesions in Portugal. *Journal of Medical Virology*, 85(8), 1409-1413. <https://doi-org.basesuas.idm.oclc.org/10.1002/jmv.23596>
43. Marsico, C., y Kimberlin, D. W. (2017). Congenital Cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment. *Italian journal of pediatrics*, 43(1), 38. <https://doi.org/10.1186/s13052-017-0358-8>
44. Martí-Carreras, J., y Maes, P. (2019). Human cytomegalovirus genomics and transcriptomics through the lens of next-generation sequencing: revision and future challenges. *Virus genes*, 55(2), 138–164. <https://doi.org/10.1007/s11262-018-1627-3>
45. Megli, C. J., y Coyne, C. B. (2022). Infections at the maternal-fetal interface: an overview of pathogenesis and defence. *Nature reviews. Microbiology*, 20(2), 67–82. <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00610-y>
46. Müller, L., y Di-Benedetto, S. (2024). Immunosenescence and Cytomegalovirus: Exploring Their Connection in the Context of Aging, Health, and Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(2), 753. <https://doi.org/10.3390/ijms25020753>

47. OPS. (2022). Todo lo que debes saber sobre el PAP. PAHO. <https://www.paho.org/es/campanas/chile-tu-vida-importa-hazte-pap/todo-lo-que-debes-saber-sobre-pap>
48. Organización Mundial de la Salud (OMS). (2018, 25 de septiembre). Salud de la mujer. WHO. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/women-s-health>
49. Paradowska, E., Jabłońska, A., Studzińska, M., Kasztelewicz, B., Wiśniewska-Ligier, M., Dzierżanowska-Fangrat, K., Woźniakowska-Gęsicka, T., y Czech-Kowalska, J. (2019). Distribution of the CMV glycoprotein gH/gL/gO and gH/gL/pUL128/pUL130/pUL131A complex variants and associated clinical manifestations in infants infected congenitally or postnatally. *Scientific reports*, 9(1), 16352. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52906-y>.
50. Pereira, L. (2018). Congenital Viral Infection: Traversing the Uterine-Placental Interface. *Annual review of virology*, 5(1), 273–299. <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-092917-043236>
51. Plotogea, M., Isam, A. J., Frincu, F., Zgura, A., Bacinschi, X., Sandru, F., Duta, S., Petca, R. C., y Edu, A. (2022). An Overview of Cytomegalovirus Infection in Pregnancy. *Diagnostics* (Basel, Switzerland), 12(10), 2429. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12102429>
52. Raju, K. (2014). Virus and Cervical Cancer: Role and implication: A Review. *Biomed Res Ther* 2, 7. <https://doi.org.basesuas.idm.oclc.org/10.7603/s40730-015-0007-z>

53. Raju, K. (2014). Virus and Cervical Cancer: Role and implication: A Review. *Biomedical Research Therapy*, 2(7), 220-230. <https://doi.org/10.7603/s40730-015-0007-z>
54. Reyes-Ramos, M., y Meza-Jiméne, M. L. (2021). Cambios en los estilos de vida durante el confinamiento por COVID-19. *Revista Científica Multidisciplinaria de Prospectiva*, 28(4). <https://doi.org/10.30878/ces.v28n4a4>
55. Ross, S. A., Pati, P., Jensen, T. L., Goll, J. B., Gelber, C. E., Singh, A., McNeal, M., Boppana, S. B., y Bernstein, D. I. (2020). Cytomegalovirus Genetic Diversity Following Primary Infection. *The Journal of infectious diseases*, 221(5), 715–720. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz507>
56. Sanchez, V., y Britt, W. (2021). Human Cytomegalovirus Egress: Overcoming Barriers and Co-Opting Cellular Functions. *Viruses*, 14(1), 15. <https://doi.org/10.3390/v14010015>
57. Sánchez-González, R. A., Domínguez-Arrebillaga, S., Reyes-Torres, M., Sepúlveda-Delgado, J., Ordóñez-García, J. A., Domínguez-Espinoza, S., Trujillo-Vizuet, M. G. (2023). Infección por virus de Epstein-Barr, citomegalovirus y virus de papiloma humano en mujeres de Chiapas, México. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología*, 43(3), 87-91. <https://www.imbiomed.com.mx/articulo.php?id=118116>
58. Sapuan, S., Theodosiou, A. A., Strang, B. L., Heath, P. T., y Jones, C. E. (2022). A systematic review and meta-analysis of the prevalence of human cytomegalovirus shedding in seropositive pregnant women. *Reviews in medical virology*, 32(6), e2399. <https://doi.org/10.1002/rmv.2399>

59. Secretaría de Salud. (2015, 08 de septiembre). Cáncer de Cuello Uterino. Prevención y Detección Oportuna. Gobierno de México. <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/cancer-de-cuello-uterino-prevencion-y-deteccion-oportuna>
60. Sharghi, M., Musavi, H., Mansurkhani, S. M., Kooti, W., Behzadifar, M., Ashrafi-Zadeh, H., Azami, M., Shahooei, R., Kashеfi, H., y Jouybari, L. (2019). Seroprevalence of Cytomegalovirus among Women of Reproductive Age in Iran: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iranian journal of public health*, 48(2), 206–216. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6556175/>
61. Silver, M. I., Paul, P., Sowjanya, P., Ramakrishna, G., Vedantham, H., Kalpana, B., Shah, K. V., y Gravitt, P. E. (2011). Shedding of Epstein-Barr virus and cytomegalovirus from the genital tract of women in a periurban community in Andhra Pradesh, India. *Journal of clinical microbiology*, 49(7), 2435–2439. <https://doi.org/10.1128/JCM.02206-10>
62. Singh, K., Hamilton, S. T., Shand, A. W., Hannan, N. J., y Rawlinson, W. D. (2021). Receptors in host pathogen interactions between human cytomegalovirus and the placenta during congenital infection. *Reviews in medical virology*, 31(6), e2233. <https://doi.org/10.1002/rmv.2233>
63. Smithers-Sheedy, H., Swinburn, K., Waight, E., King, R., Hui, L., Jones, C. A., Daly, K., Rawlinson, W., McIntyre, S., Webb, A., Badawi, N., Bowen, A., Britton, P. N., Palasanthiran, P., Lainchbury, A., y Shand, A. (2022). eLearning significantly improves maternity professionals' knowledge of the congenital cytomegalovirus prevention guidelines. *The Australian and New Zealand journal*

of obstetrics and gynaecology, 62(3), 445–452.  
<https://doi.org/10.1111/ajo.13500>

64. Soto-López, T. J. (2017). Determinación de la frecuencia y genotipo de citomegalovirus en mujeres embarazadas sinaloenses [Tesis de Maestría, Universidad Autónoma de Sinaloa]. Repositorio de la Universidad Autónoma de Sinaloa. <http://repositorio.uas.edu.mx/jspui/>
65. Staykova, J., Belovska, T., Murad, A., Kakid, S., Nacheva, A., & Shikova, E. (2016). Cervical Viral Infections among Asymptomatic Bulgarian Women. *Central European journal of public health*, 24(3), 176–179. <https://doi.org/10.21101/cejph.a4299>
66. Tanimura, K., & Yamada, H. (2018). Potential Biomarkers for Predicting Congenital Cytomegalovirus Infection. *International journal of molecular sciences*, 19(12), 3760. <https://doi.org/10.3390/ijms19123760>
67. Tinoco-Racero, I., Caro-Gómez, N., Rodríguez-Leal, C., y López-Tinoco, E. (2014). Infecciones por el virus de Epstein-Barr y citomegalovirus. Elsevier. 11(50), 2954-2964. [https://doi.org/10.1016/S0304-5412\(14\)70722-X](https://doi.org/10.1016/S0304-5412(14)70722-X)
68. Uenaka, M., Morizane, M., Tanimura, K., Deguchi, M., Kanzawa, M., Itoh, T., y Yamada, H. (2019). Histopathological analysis of placentas with congenital cytomegalovirus infection. *Placenta*, 75, 62–67. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2019.01.003>
69. Wang, H., y Oyeniran, S. J. (2023). Diagnosis of Congenital and Maternal Cytomegalovirus Infection-an Up-to-Date Review. *Clinical Microbiology Newsletter*, 45(9), 69-76. <https://doi.org/10.1016/j.clinmicnews.2023.05.001>

70. Wang, Y. Q., y Zhao, X. Y. (2020). Human Cytomegalovirus Primary Infection and Reactivation: Insights From Virion-Carried Molecules. *Frontiers in microbiology*, 11, 1511. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01511>
71. Warnecke, J. M., Pollmann, M., Borchardt-Lohölter, V., Moreira-Soto, A., Kaya, S., Sener, A. G., Gómez-Guzmán, E., Figueroa-Hernández, L., Li, W., Li, F., Buska, K., Zakaszewska, K., Ziolkowska, K., Janz, J., Ott, A., Scheper, T., & Meyer, W. (2020). Seroprevalences of antibodies against ToRCH infectious pathogens in women of childbearing age residing in Brazil, Mexico, Germany, Poland, Turkey and China. *Epidemiology and infection*, 148, e271. <https://doi.org/10.1017/S0950268820002629>
72. Zhang, W., Sun, M., Zhang, P., Liang, Y., Sun, J., Wang, H., y Zhang, X. (2023). Epidemiological characteristics of Cytomegalovirus infection in children before and after the COVID-19 pandemic in Henan, China, 2016-2022. *The Journal of infection*, 86(4), e100–e103. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2023.02.013>
73. Zuhair, M., Smit, G. S. A., Wallis, G., Jabbar, F., Smith, C., Devleesschauwer, B., y Griffiths, P. (2019). Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: A systematic review and meta-analysis. *Reviews in medical virology*, 29(3), e2034. <https://doi.org/10.1002/rmv.2034>

## XIV. ANEXOS

### 14.1. Productos Académicos



## Identificación molecular de citomegalovirus humano (HCMV) en muestras de cérvix de mujeres en edad fértil de Sinaloa

Santos-Ramos JJ<sup>1</sup>, Durán-Pérez SA<sup>2</sup>, Osuna-Ramírez I<sup>3</sup>, Báez-Flores ME<sup>3</sup>, Rendón-Maldonado JG<sup>2</sup>

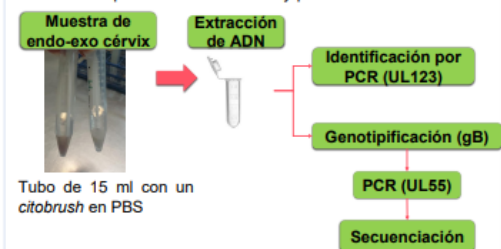
<sup>1</sup>Posgrado en Ciencias Biomédicas, Facultad de Ciencias Químico-Biológicas, Universidad Autónoma de Sinaloa. Ciudad Universitaria. Culiacán, Sinaloa, México. 80013. <sup>2</sup>Laboratorio de Microscopía, Facultad de Ciencias Químico-Biológicas, Universidad Autónoma de Sinaloa. Ciudad Universitaria. Culiacán, Sinaloa, México. 80013. <sup>3</sup>Unidad de Investigaciones en Salud Pública "Dra. Kaethe Willms", Facultad de Ciencias Químico-Biológicas, Universidad Autónoma de Sinaloa. Ciudad Universitaria. Culiacán, Sinaloa, México. 80013.

#### INTRODUCCIÓN

La infección por citomegalovirus humano (CMV) afecta de un 40 a casi el 100% de la población mundial. Es un patógeno importante, miembro de la familia Herpesviridae y de la subfamilia Betaherpesvirinae, y es la causa más frecuente de infección congénita (0.2-6%) y conlleva el mayor número de secuelas (principalmente problemas de sordera) y enfermedad significativa en pacientes inmunocomprometidos. La seroprevalencia varía de acuerdo a la región y el nivel socioeconómico. En México se estima que el 90% de la población ha sido infectada al final de la adolescencia. En mujeres en edad fértil la seroprevalencia oscila entre el 80-90%. La genotipificación de CMV se basa en las glicoproteínas virales de la envoltura, principalmente se encuentra constituido por la gB, la cual desempeña un papel importante en la entrada del virus a la célula y puede influir en la patogenicidad viral. En diversos estudios con grupos de mujeres y niños, se ha reportado una mayor prevalencia de los genotipos gB1 y gB2, además se ha determinado que existe una asociación entre los genotipos y la gravedad de la enfermedad; sin embargo, poco se conoce en población sinaloense.

#### MATERIALES Y MÉTODOS

La población de estudio fueron mujeres sinaloenses en edad fértil quienes donaron una muestra de células de endo-exo cérvix. Las muestras fueron tomadas mediante el empleo de un *citobrush* y fueron utilizadas para la extracción de ADN, utilizando un *kit* comercial de Promega. Para determinar la integridad del ADN se realizó una amplificación de un fragmento del gen constitutivo *GAPDH* por PCR. Se identificó el genoma viral mediante la identificación del gen UL123 por PCR, el cual codifica para la proteína de la región antigénica temprana inmediata (MIE). Posteriormente, se obtuvo un fragmento del gen UL55, que codifica la glicoproteína B (gB) del HCMV, el cual será utilizado para la secuenciación y posterior análisis.

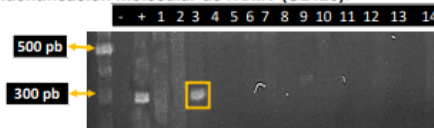


#### AGRADECIMIENTOS

A el CONACYT, a la Universidad Autónoma de Sinaloa, a la Facultad de Ciencias Químico Biológicas y al equipo de trabajo del laboratorio de Microscopía, que han influido en mi formación y en la realización de mi trabajo.

#### RESULTADOS Y DISCUSIÓN

##### • Identificación molecular de HCMV (UL123):



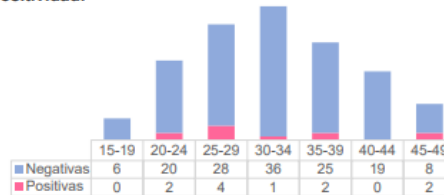
**Figura 1. Amplificación de UL123 por PCR.** Se observa la banda de 300 pb correspondiente al fragmento del gen UL123 esperado, indicando positividad a HCMV. De izquierda a derecha, marcador de 100 pb, control negativo, control positivo y 14 muestras analizadas.

##### • Identificación del gen UL55 (gB):



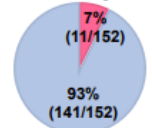
**Figura 2. Amplificación del gen UL55 por PCR.** Se observa una banda de 300 pb correspondiente al gen UL55 indicando positividad a HCMV. De izquierda a derecha, marcador de 100 pb, control negativo, control positivo y 1 muestra analizada.

##### • Positividad:



**Figura 3. Infección viral por grupos etarios.** Se muestra el número de mujeres positivas y negativas a HCMV por grupos de edades, donde el grupo de 25-29 años presentó la mayor frecuencia de infección por HCMV.

##### • Positivas ■ Negativas



**Figura 4. Identificación molecular de HCMV.** Se identificó la presencia de HCMV en el 7% (11/152) de las mujeres en edad fértil.

La frecuencia de infección por CMV en el cuello uterino de mujeres alrededor del mundo oscila entre el 1.4-66% de acuerdo a Staykova. Las medidas de higiene (lavado de manos) reducen el riesgo de infección por HCMV, una sana costumbre que se intensificó (84%) posterior a la pandemia por SARS-CoV-2.

#### CONCLUSIONES

Se identificó HCMV en un 7% de las muestras de endo-exo cérvix de las mujeres en edad fértil, donde la mayor positividad se presentó en las edades de los 25-29 años (12.5%). La infección por HCMV se encuentra presente en Sinaloa, es importante continuar con el monitoreo de la infección en dicha población.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Paradowska, E., Jabłońska, A., Studzińska, M., Kasztelewicz, B., WiśniewskaLigier, M., Dzierżanowska-Fangrat, K., Woźniakowska-Gesicka, T., y CzechKowalska, J. (2019). Distribution of the CMV glycoprotein gH/gL/gO and gH/gL/pUL128/pUL130/pUL131A complex variants and associated clinical 53 manifestations in infants infected congenitally or postnatally. *Scientific Reports*, 9(1), 16352. 2. Ross, S. A., Pati, P., Jensen, T. L., Goll, J. B., Gelber, C. E., Singh, A., McNeal, M., y Bernstein, D. I. (2020). Cytomegalovirus Genetic Diversity Following Primary Infection. *The Journal of Infectious Diseases*, 221(5), 715– 720. 3. Staykova, J., Belovska, T., Murad, A., Kakid, S., Nacheva, A., & Shikova, E. (2016). Cervical Viral Infections among Asymptomatic Bulgarian Women. *Central European Journal of Public Health*; 24(3), 176–179. 4. Zuhair, M., Smit, G. S. A., Wallis, G., Jabbar, F., Smith, C., y Griffiths, P. (2019). Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: A systematic review and meta-analysis. *Reviews in Medical Virology*, 29(3).

## XV. SIGLAS Y ABREVIACIONES

SIGLAS Y ABREVIACIONES	DEFINICIÓN
AC	Complejo de ensamblaje viral
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
ARNasa	Ribonucleasa
BV	Vasos sanguíneos fetales
CDC	Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades
CMV	Citomegalovirus
CMV-HIG	Globulina hiperinmune específica para CMV
DE	Gen temprano tardío
DNTP's	Desoxirribonucleótidos trifosfatos
dsADN	ADN de doble cadena
EGFR	Receptor del factor de crecimiento epidérmico
FcRn	Receptores Fc neonatales
GAPDH	Gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa
gB	Glicoproteína B
gC1	Complejo de glicoproteína I
gCII	Complejo de glicoproteína II
gCIII	Complejo de glicoproteína III
gH	Glicoproteína H
gL	Glicoproteína L



---

<b>gM</b>	Glicoproteína M
<b>gN</b>	Glicoproteína N
<b>gO</b>	Glicoproteína O
<b>HCMV</b>	Citomegalovirus humano
<b>HLA</b>	Antígenos leucocitarios humanos
<b>Hpi</b>	Horas posteriores a la infección
<b>HSPC</b>	Células madre y progenitoras hematopoyéticas
<b>HSPG</b>	Proteoglicanos de sulfato de heparán
<b>HSV-1</b>	Virus del herpes simple 1
<b>HSV-2</b>	Virus del herpes simple 2
<b>IBM SPSS</b>	Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales
<b>IE</b>	Gen temprano inmediato
<b>IgG</b>	Inmunoglobulinas G
<b>IgM</b>	Inmunoglobulinas M
<b>INEGI</b>	Instituto Nacional de Estadística y Geografía
<b>IR</b>	Repetición invertida
<b>L</b>	Largo
<b>L</b>	Gen tardío
<b>LCR</b>	Líquido cefalorraquídeo
<b>MCP</b>	Proteínas principales de la cápside
<b>MgCl<sub>2</sub></b>	Cloruro de magnesio
<b>MIE</b>	Genes tempranos inmediatos
<b>MIEP</b>	Promotor temprano inmediato

---

---

<b>MMP</b>	Metaloproteinasas de matriz
<b>NVAC</b>	Comité Asesor Nacional de Vacunas
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>OPS</b>	Organización Panamericana de la Salud
<b>Pb</b>	Pares de bases
<b>PBS</b>	Solución amortiguadora de fosfatos
<b>PCR</b>	Reacción en cadena de la polimerasa
<b>PDGFR</b>	Receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas
<b>PDGFR<math>\alpha</math></b>	Receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas
<b>PEG</b>	Tamaño pequeño para la edad gestacional
<b>PPAR</b>	Receptor activado por el proliferador de peroxisomas
<b>RC</b>	Compartimentos de replicación
<b>RCIU</b>	Restricción del crecimiento uterino
<b>S</b>	Corto
<b>SARS-CoV-2</b>	Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo
<b>SCP</b>	Proteínas pequeñas de la cápside
<b>SNHL</b>	Pérdida auditiva neurosensorial
<b>STB</b>	Sincitiotrofoblastos
<b>Taq</b>	ADN polimerasa
<b>Tfs</b>	Factores de transcripción
<b>TGFBR3</b>	Receptor 3 del factor de crecimiento transformante beta

---

---

<b>ToRCH</b>	<i>Toxoplasma gondii</i> , rubéola, citomegalovirus, herpes simple 1 y 2
<b>TR</b>	Repetición terminal
<b>UL</b>	Único largo
<b>US</b>	Único corto
<b>VEB</b>	Virus de Epstein-Barr
<b>VIH</b>	Virus de la inmunodeficiencia humana
<b>VPH</b>	Virus del papiloma humano

---