

Frecuencia de infección activa por citomegalovirus en pacientes pediátricos en estado crítico e inmunodeprimidos

José Arellano-Galindo,* Elva Jiménez-Hernández,*** Norma Velásquez-Guadarrama,** Efren Horacio Montaño-Figueroa,**** Mónica Moreno-Galván,* Abel Bello-González,* Eugenio Vázquez-Meraz¹

RESUMEN

Antecedentes: la infección activa por citomegalovirus humano adquiere importancia por la posibilidad de evolución de la enfermedad, particularmente neumonía, que frecuentemente es mortal.

Objetivo: determinar la frecuencia de infección activa por citomegalovirus en pacientes pediátricos en estado crítico e inmunodeprimidos del Hospital Infantil de México.

Material y métodos: de enero de 2000 a diciembre de 2003 se obtuvieron muestras de sangre y orina, al ingreso a la unidad de cuidados intensivos, y se sometieron a la amplificación de la región inmediata temprana del citomegalovirus por PCR.

Resultados: se registraron 33 pacientes, de los cuales 13 (40%) fueron positivos a citomegalovirus (11 no tuvieron infecciones asociadas y en los 2 restantes hubo crecimiento microbológico en hemocultivo: uno desarrolló *Enterococcus faecalis* y el otro *Enterobacter* *Candida tropicalis*). De los 20 pacientes negativos a citomegalovirus, 11 tuvieron infección bacteriana y 5 micótica; dos tuvieron infección activa por virus de Epstein-Barr y en otros dos no se encontró agente infeccioso. La infección activa por citomegalovirus se identificó en 40% de los pacientes pediátricos en estado crítico e inmunodeprimidos con indicación para terapia intensiva.

Conclusiones: se recomienda la identificación temprana de citomegalovirus en pacientes inmunodeprimidos, para tomar las medidas preventivas necesarias y reducir el riesgo de padecer la enfermedad y sus consecuencias.

Palabras clave: citomegalovirus, terapia intensiva, infección activa.

ABSTRACT

Background: Active infection acquires relevance due to the plausibility to develop cytomegalovirus disease (HCMV), mainly pneumonia which often is fatal.

Objective: To show the frequency of active infection in critical and immunocompromised patients at the Hospital Infantil de Mexico.

Material and methods: Gene *ie* HCMV protein by polymerase chain reaction (PCR) in blood and in urine was detected at the admission at the pediatric intensive care unit.

Results: Out of 33 patients 13 (39.4%) were positive for HCMV by PCR. In 11/13 bacterial or fungal infections were not detected and 2/13 blood cultures were positive: 1 for *Enterococcus faecalis* and the other for *Enterobacter* and *Candida tropicalis*. Twenty patients were negative for HCMV by PCR; of those, 11 had bacterial bacterial infection, five fungal infections and two Epstein Barr virus active infection and in two microbiological infection could not be detected. HCMV active infection in critical and immunocompromised patients with admission to intensive care unit was identified in 40%.

Conclusions: Early identification of active infection by HCMV is recommended for reducing the risk to develop disease and consequences.

Key words: cytomegalovirus, intensive care, active infection.

* Laboratorio de Investigación en Hematología.

** Unidad de Investigación en Microbiología.

Hospital Infantil de México Federico Gómez.

*** Departamento de Hematología pediátrica, UMAE Dr. Gaudencio González Garza, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.

**** Pabellón de Hematología, Hospital General de México.

¹ Unidad de Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas, Hospital Nuevo Sanatorio Durango, México, DF.

Correspondencia: Dr. José Arellano G. Laboratorio de Investigación en Hematología, Hospital Infantil de México. Dr. Márquez 162,

colonia Doctores, 06720, México, DF.

Recibido: marzo, 2009. Aceptado, mayo, 2009.

Este artículo debe citarse como: Arellano-Galindo J, Jiménez-Hernández E, Velásquez-Guadarrama N, Montaño-Figueroa EH y col. Frecuencia de infección activa por citomegalovirus en pacientes pediátricos en estado crítico e inmunodeprimidos. Patología Rev Latinoam 2009;47(3):198-203.

La versión completa de este artículo también está disponible en: www.nietoeditores.com.mx

El citomegalovirus humano es un virus ubicuo, ADN beta-herpes virus (HHV-5) que sólo infecta a los humanos.¹ Se reporta una alta prevalencia de seropositividad poblacional, entre 60 y 80% en países industrializados y entre 80 y 100% en los subdesarrollados.² Después de una infección primaria por citomegalovirus, y debido a su capacidad de evadir el sistema inmunitario, permanece en forma latente en las células progenitoras hematopoyéticas CD34+ y en los monocitos de sangre periférica sin causar enfermedad en pacientes inmunocompetentes. La reactivación viral ocurre cuando aparece un estado de inmunodeficiencia; este proceso se ha estudiado principalmente en pacientes con trasplantes de células madre hematopoyéticas y de órganos sólidos.³ Estudios recientes reportan la reactivación por citomegalovirus humano como causa de morbilidad y mortalidad en pacientes oncológicos, en tratamiento quimioterapéutico, y en los tratados en unidades de terapia intensiva, sobre todo quienes tienen apoyo de ventilación mecánica por tiempo prolongado.^{4,5} El virus altera la respuesta inmunitaria mediante un mecanismo complejo: modifica la liberación de citocinas proinflamatorias e inhibe la migración de los neutrófilos y la activación de los macrófagos, lo que resulta en infecciones bacterianas y micóticas.^{6,7} En conjunto, todos estos factores llevan a la enfermedad por citomegalovirus humano, particularmente neumonitis, que a menudo es mortal. Incluso en quienes la detección oportuna de infección aguda del virus se realiza de forma rutinaria, en este caso pacientes sometidos a trasplante de médula ósea y que no reciben tratamiento, se reporta en promedio 50% de mortalidad.⁸ Es por ello que en la actualidad se emplean medidas preventivas, como la prescripción de antivirales, para disminuir la reactivación por citomegalovirus humano. Estas estrategias se utilizan, sobre todo, en pacientes postrasplantados de médula ósea, en quienes han resultado efectivas.⁹ La prescripción de ganciclovir se ha extendido; sin embargo, no es un medicamento inocuo y de forma secundaria incrementa el riesgo de infecciones bacterianas y micóticas, debido a la neutropenia y al retraso en las respuestas de las células T.¹⁰ Otra importante estrategia es la vigilancia del paciente para la detección oportuna de la infección activa, es decir, cuando el virus puede detectarse en la sangre mediante antigenemia o por métodos de reacción en cadena de la polimerasa (PCR).^{11,12}

En pacientes en estado crítico e inmunodeprimidos, la detección de la infección activa es rara, porque no se realizan pruebas de rutina.¹³ Investigaciones clínicas recientes reportan que la reactivación puede ocurrir hasta en 21% de los pacientes con septicemia y seropositivos para citomegalovirus, e implica un alto riesgo de mortalidad, sobre todo cuando se asocia con otras infecciones, propias del paciente en estado crítico. Estos datos sugieren que la septicemia estimula la reactivación del citomegalovirus, al causar un desequilibrio de la respuesta inmunitaria.^{5,8}

El objetivo de este estudio es determinar la frecuencia de infección activa por citomegalovirus, mediante PCR, en pacientes pediátricos que ingresaron a la unidad de terapia intensiva.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio transversal y descriptivo realizado en el laboratorio de investigación en Hematología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, desde mayo de 2000 hasta diciembre de 2003. Se procesaron las muestras de sangre y orina de pacientes menores de 16 años de edad, de uno y otro sexo, que ingresaron a la unidad de terapia intensiva pediátrica del hospital. Todos los pacientes cursaron con neutropenia y fiebre por más de cinco días, sin respuesta al tratamiento antimicrobiano y requirieron ventilación mecánica asistida. Las características de los pacientes se describen en el cuadro 1.

Extracción de ADN

Se utilizaron entre 3 y 5 mL de sangre con EDTA y 500 µL de orina. De las muestras de sangre se recuperaron leucocitos y plasma por separado. A cada muestra (botón de leucocitos,

Cuadro 1. Enfermedad de los pacientes estudiados

Enfermedad primaria	n (%)
Leucemia aguda linfoides	20 (60)
Trasplante renal	2 (6)
Infeción por VIH	2 (6)
Osteosarcoma	2 (6)
Leucemia aguda mieloide	2 (6)
Trasplante cardíaco	2 (6)
Nefrectomía	1 (3)
Anemia aplásica	1 (3)
Astrocitoma	1 (3)

500 µL de plasma y 500 µL de orina) se adicionaron 400 µg de proteinasa K (promega) en solución amortiguadora TE 1X (10 mM de Tris HCl pH 7.8 y 5 mM de EDTA). Las muestras se incubaron durante 45 minutos a 56°C y el ADN se extrajo con fenol, cloroformo y alcohol isoamílico (24:24:1).

PCR para establecer el diagnóstico de citomegalovirus

Se utilizaron oligonucleótidos que reconocen la secuencia del cuarto exón de la región inmediata temprana en un modelo anidado (IEP4 C/D e IEP4 A/B); la amplificación se realizó con 5 µL de ADN obtenido de cada muestra, según los métodos internacionalmente descritos.^{14,15}

Los resultados se compararon con un control positivo de células MRC-5 infectadas con la cepa de virus AD-169 y con un control negativo de células MRC-5 libres de infección. Ambas muestras se sometieron a los mismos procedimientos de extracción, amplificación y corrimiento en gel de agarosa, para comparar los productos de amplificación de los controles y las muestras.^{16,17}

Detección molecular del virus Epstein Barr

En los pacientes que cursaron con cuadro de faringitis, hipertrofia de las amígdalas y exudado blanquecino, adenopatías cervicales, fiebre persistente y coexistencia de linfocitos atípicos, se realizó la prueba de PCR para identificar el virus de Epstein-Barr. Se utilizó el método previamente descrito.¹⁸ Los resultados se compararon con un control positivo de células Raji y un control negativo de células MRC-5 libres de infección viral.

Hemocultivos

Se obtuvieron muestras de sangre en condiciones asépticas de todos los pacientes y se inocularon en medio Ruiz-Castañeda. Se incubaron en condiciones aerobias a 37°C, para revisarse los días 7, 14 y 21. En los cultivos positivos se identificaron los microorganismos mediante ensayos microbiológicos establecidos en el laboratorio.

RESULTADOS

Se estudiaron las muestras de sangre y orina de 33 pacientes inmunodeprimidos que ingresaron a la unidad de terapia intensiva. La mediana de edad fue de nueve años (mínima de 6 meses y máxima de 14 años). Se registraron 14 hombres y 17 mujeres. Más de la mitad de los pacientes tenían enfermedades oncológicas.

De los 33 pacientes, 13 (40%) fueron positivos para infección activa por citomegalovirus mediante la identificación de una banda de 146 pares de bases que correspondió al producto de amplificación esperado para el cuarto exón de la región inmediata temprana (figura 1). Nueve de estos 13 pacientes resultaron, también, positivos para citomegalovirus en muestras de leucocitos, plasma y orina. El resto de los pacientes resultaron positivos para citomegalovirus en leucocitos y plasma. En dos individuos se desarrollaron hemocultivos positivos, uno para *Enterobacter* y *Candida tropicalis*, y otro para *Enterococcus faecalis* (cuadro 2). Los pacientes seropositivos para citomegalovirus, al ingreso a la unidad de cuidados intensivos, tuvieron vigilancia semanal con estudios de PCR.

Los trece pacientes positivos para citomegalovirus recibieron ganciclovir; 11 respondieron adecuadamente y

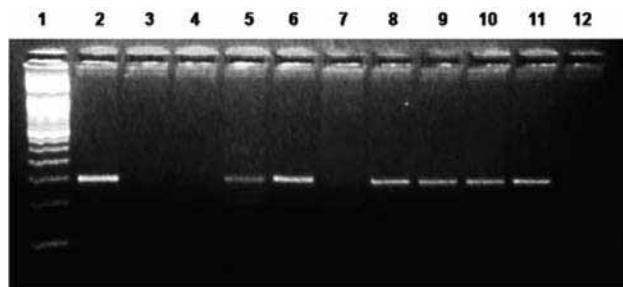


Figura 1. Electroforesis en gel de agarosa al 2% de los productos de PCR anidada para la detección de la infección activa por citomegalovirus. Carril 1: marcador de peso molecular de 50 pb desde 50-800 pb. Carril 2: control positivo células MRC-5 infectadas con citomegalovirus AD169. Carril 3: control negativo, células MRC-5 sin infectar. Carril 4: control de agua. Carriles 5-7: leucocitos, plasma y orina obtenidos del paciente 1. Carriles 8-10: leucocitos, plasma y orina obtenidos del paciente 2. Carriles 11-12: leucocitos y plasma obtenidos del paciente 3.

Cuadro 2. Agentes infecciosos identificados

Patógeno	n (%)
Bacterias	11 (33)
Citomegalovirus humano	11 (30)
Hongos	5 (15)
Virus de Epstein-Barr	2 (6)
Citomegalovirus y bacterias	1 (3)
Citomegalovirus, bacterias y hongos	1 (3)

los dos restantes fallecieron. En la necropsia se encontró neumonitis intersticial y se identificó el virus mediante PCR y estudio histopatológico.

Veinte (60%) pacientes fueron negativos para citomegalovirus por PCR; de este grupo, 16 tuvieron desarrollo microbiológico en hemocultivos, en los que se identificaron bacterias (n=11) y hongos (n=5). En dos casos se identificó la infección activa por virus de Epstein-Barr mediante la técnica de PCR. En otros dos pacientes no se identificó ningún microorganismo (cuadro 3).

DISCUSIÓN

Se ha observado la participación de diversos factores de riesgo en la evolución y reactivación de la enfermedad por citomegalovirus en pacientes atendidos en las unidades de cuidados intensivos.¹⁹ La neutropenia es el factor que con más frecuencia se asocia con la reactivación de la enfermedad, debido a que se afecta la capacidad de la respuesta inmunitaria frente a las infecciones bacterianas y micóticas y favorece, al mismo tiempo, la aparición de la enfermedad por citomegalovirus, con alta probabilidad de muerte.²⁰

Como parte del soporte en el diagnóstico médico y de laboratorio, es importante el establecimiento de técnicas

que permitan detectar tempranamente la infección activa e iniciar medidas terapéuticas que eviten posibles complicaciones mortales en los pacientes.²⁰

Los métodos recientes de biología molecular, como la PCR, ofrecen alta sensibilidad (95%) para el diagnóstico de infecciones por citomegalovirus, además de ventajas como herramientas diagnósticas en pacientes inmunodeprimidos, porque permiten detectar la infección activa en casos con concentraciones leucocitarias muy bajas.^{21,22}

Con la técnica de antigenemia (que consiste en la identificación de la proteína p65) se requieren cuentas leucocitarias altas, lo cual no es posible en pacientes inmunodeprimidos; además, su uso en la vigilancia de los pacientes se limita al incremento de la expresión de la proteína p65 durante el periodo de tratamiento con ganciclovir.^{14,15}

La detección de la infección activa mediante PCR es un indicador confiable, pues sugiere un riesgo elevado de padecer la enfermedad por citomegalovirus. La detección de la secuencia inmediata temprana del virus en plasma y orina permite estimar el nivel de carga viral a la que el paciente está expuesto.²³

En este estudio se encontró una frecuencia de 40% de infección activa por citomegalovirus. La mayoría de

Cuadro 3. Resultados de hemocultivos en pacientes positivos para citomegalovirus

Caso	Enfermedad primaria	Sexo	Hemocultivo	Citomegalovirus-PCR		
				Leucocitos	Plasma	Orina
1	Leucemia aguda linfoide	Hombre	<i>Candida tropicalis</i> y <i>Enterobacter cloacae</i>	+	+	+
2	Trasplante renal	Hombre	<i>Enterobacter faecalis</i>	+	+	-
3	Leucemia aguda linfoide	Mujer	Negativo	+	+	-
4	Leucemia aguda linfoide	Hombre	Negativo	+	+	+
5	Trasplante cardiaco	Hombre	Negativo	+	+	+
6	Trasplante cardiaco	Hombre	Negativo	+	+	+
7	Anemia aplásica	Mujer	Negativo	+	+	-
8	Leucemia aguda linfoide	Mujer	Negativo	+	+	+
9	Leucemia aguda linfoide	Hombre	Negativo	+	+	+
10	Leucemia aguda linfoide	Hombre	Negativo	+	+	+
11	Leucemia aguda linfoide	Hombre	Negativo	+	+	+
12	Leucemia aguda linfoide	Mujer	Negativo	+	+	-
13	Leucemia aguda linfoide	Mujer	Negativo	+	+	+

los pacientes tenía padecimientos oncológicos; todos se consideran de alto riesgo de infección activa por citomegalovirus, debido a su estado de inmunodeficiencia. En esta población se encontró, también, una frecuencia discretamente más alta a la informada por Ehninger y col., quienes reportan 35% de infección activa en un grupo de pacientes en estado crítico, aunque sin inmunodepresión aparente, contrario a nuestros pacientes, quienes tuvieron neutropenia ($< 500 \times 10^3/\mu\text{L}$), alteración que favorece la infección activa del citomegalovirus.^{5,19}

En México y en otros países la búsqueda de citomegalovirus en pacientes atendidos en las salas de cuidados intensivos no se considera un procedimiento de rutina. En la mayoría de los casos, el diagnóstico se establece mediante estudios *postmortem*, con técnicas de inmuno-citoquímica e hibridación *in situ*.²⁴ Peña y col. revisaron 1,618 necropsias, de 1980 a 1989, en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, y encontraron 2.9% de frecuencia de infección *postmortem*. Este hallazgo fue mayor en los pacientes inmunodeprimidos,²⁵ como ocurrió en el estudio aquí realizado.

La infección por citomegalovirus favorece la aparición de infecciones causadas por hongos y bacterias, y éstas, a su vez, la evolución de la enfermedad, incrementando el riesgo de muerte.⁷ México no cuenta con datos estadísticos acerca de la frecuencia de morbilidad y mortalidad por citomegalovirus, en pacientes inmunodeprimidos atendidos en la unidad de cuidados intensivos. Este estudio puede ser útil para los especialistas en medicina del paciente en estado crítico, en considerar la búsqueda del virus en pacientes inmunodeprimidos, principalmente quienes tienen ventilación mecánica asistida, porque en caso de infección activa debe considerarse el tratamiento con antivirales y de esta forma disminuir el riesgo de complicaciones graves que pongan en riesgo la vida del paciente.

Agradecimientos

La valiosa ayuda técnica del Sr. Juan Manuel Medina del Laboratorio de Hematología de Investigación del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

REFERENCIAS

- Landolfo S, Gariglio M, Gribaudo G, Lembo D. The human cytomegalovirus. *Pharmacol Ther* 2003;98:2667-9.
- Echaniz-Aviles G, Tamayo-Legorreta E, Cruz-Valdez A, Rangel-Flores H y col. Prevalencia de anticuerpos contra citomegalovirus en mujeres en edad reproductiva. *Salud Publica Mex* 1993;35:20-26.
- Sissons J, Bain M, Wills M. Latency and reactivation of human cytomegalovirus. *J Infect* 2002;44:73-77.
- Díaz-Pedroche C, Salavert M, Aguado J, Jarque I y col. Evaluación individualizada del riesgo de infecciones en el paciente oncohematológico. *Rev Esp Quimioterap* 2006;19:117-29.
- Cook H, Yenchar J, Kraner T, Davies E, Ferguson R. Occult herpes family viruses may increase mortality in critically surgical patients. *Am J Surg* 1998;176:357-60.
- Ehninger A, Hamprecht K. How cytomegalovirus reactivation could cause pulmonary pathology in septic hosts. *Crit Care Med* 2006;34:929-30.
- Park SB, Kang MJ, Whang EA, Han SH, Kim HC. A case of fungal sepsis due to *Aspergillus spondylitis* followed by cytomegalovirus infection in a renal transplant recipient. *Transplant Proc* 2004;36:2154-5.
- Heininger A, Engel C, Notheisen T, Unertl K, Hamprecht K. Human cytomegalovirus infection in nonimmunosuppressed critically ill patients. *Crit Care Med* 2001;29:541-7.
- Szer J, Durrant S, Schwarer A, Bradstock K, et al. Oral versus intravenous ganciclovir for the prophylaxis of cytomegalovirus disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Intern Med J* 2004;34:98-101.
- Broers A, Holt R, Joost W, Esser J, et al. Increased transplant related morbidity in CMV-seropositive patients despite highly effective prevention of CMV disease after allogeneic T-cell depleted stem cell transplantation. *Blood* 1995;7:2240-5.
- Van der Meer JT, Drew WL, Bowden RA, Galasso GJ, et al. Summary of the international consensus treatment and prophylaxis of cytomegalovirus infection. *Antiviral Res* 1996;32:119-40.
- Sissons J, Carmichael A. Clinical aspects and management of cytomegalovirus infection. *J Infect* 2002;44:73-78.
- Just-Nübling G, Korn S, Ludwig B, Stephan C, et al. Primary cytomegalovirus infection in an outpatient setting laboratory markers and clinical aspects. *Infection* 2003;31:318-23.
- Yaghobi R, Behzad-Bebahani A, Sabahi F, Roustaee H, et al. Comparative analyses of a double primer PCR assay with plasma, leukocytes and antigenemia for diagnosis of active human cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2005;35:595-9.
- Gerna G, Lilleri D, Zecca M, Alessandrino EP, et al. Rising antigenemia levels may be misleading in pre-emptive therapy of human cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Haematologica* 2005;90:526-33.
- Brytting M, Sundquist V, Stanlhanske P, Linde A, Wahren B. Cytomegalovirus DNA detection of an immediate early protein gene with nested primers oligonucleotide. *J Virol Methods* 1991;32:127-38.
- Hampecht K, Steinmassl M, Einsele H, Jahn G. Discordant detection of human cytomegalovirus DNA from peripheral blood mononuclear cells, granulocytes and plasma: correlation to viremia and HCMV infection. *J Clin Virol* 1998;20:125-36.
- Telenti A, Marshall W, Smith T. Detection of Epstein Barr virus by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1990;28:2187-90.
- Barry S, Jhonsen M, Janossy G. Cytopathology or immunopathology? The puzzle of cytomegalovirus pneumonitis. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:591-7.

20. Verastegui-Aranda F, Alberu J, Soto-Ramirez L, González. Aguirre H y col. Efectividad de la terapia anticipada con ganciclovir en receptores de trasplante renal de alto riesgo (R+/D+) para el desarrollo de la enfermedad por citomegalovirus. *Rev Invest Clin* 2002;54:198-203.
21. Ljungman P, Ringholm L, Lewensohn-Fuchs I, Klingspor L, Sparreli E. The value of CMV and fungal PCR for monitoring for acute leukaemia and autologous stem cell transplant patients. *Scand J Infect Dis* 2005;37:121-7.
22. Behzad-Behbahani A, Albozi A, Nourani H, Ramzi M, Rosoli M. Quantitative detection of human cytomegalovirus DNA in the plasma of bone marrow transplant recipients: value as a predict of disease. *Exp Clin Transplant* 2004;2:196-200.
23. Harari A, Zimmerli S, Pantaleo G. Cytomegalovirus specific cellular immune responses. *Human Immunol* 2004;65:500-6.
24. Peña-Alonso R, Navarrete-Navarro S, Ramon-García G, Hernandez-Mote R, Rodriguez-Jurado R. Citomegalovirus infection in children: frequency, anatomopathologic characteristics and underlying risk factors in 1618 autopsies. *Arch Med Res* 1996;27:25-30.

EL CONSEJO MEXICANO DE MÉDICOS ANATOMOPATÓLOGOS, A.C.

INFORMA

El pasado 18 de julio de 2009 a las 10:30 horas, en el aula Dr. Ruy Pérez Tamayo, ubicada en la Unidad de Patología del Hospital General de México, localizado en Dr. Balmis número 148, colonia Doctores, delegación Cuauhtémoc, CP 06720 en México, D.F., se llevó a cabo la Asamblea General de Asociados previamente convocada; con los siguientes acuerdos y notificaciones.

- I. Modificación parcial de estatutos
- II. Informe del Presidente del COMMAP, A.C.
- III. Informe de la Tesorera del COMMAP, A.C.
- IV. Entrega de Reconocimiento a Miembros Vitalicios
- V. Presentación de la nueva mesa directiva vigente a partir del 20 de agosto de 2009:

<i>Presidente:</i>	Dra. Alicia Rodríguez Velasco
<i>Vicepresidente:</i>	Dr. Rodolfo Rafael Rodríguez Jurado
<i>Secretaria:</i>	Dra. Leonora Chávez Mercado
<i>Tesorera:</i>	Dra. Norma Ofelia Uribe Uribe
<i>Vocales:</i>	Dr. Rafael Peñavera Hernández Dra. Isabel Alvarado Cabrero Dr. Juan Soriano Rosas Dr. Horacio Decanini Arcaute (Nuevo León) Dr. Jorge Platt García (Sonora) Dr. Jesús Villagrán Uribe (Michoacán) Dr. Ramón Antonio Franco Topete (Jalisco) Dr. Víctor Manuel Monroy Hernández
<i>Comité de examen:</i>	

Atentamente

Dr. Guillermo Ramón García
Presidente del COMMAP