



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA

ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

**“INFECCIÓN CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS COMO
CAUSA DE MORTALIDAD NEONATAL EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE PERINATOLOGÍA “ISIDRO ESPINOSA DE LOS
REYES” DE LA CIUDAD DE MÉXICO”**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE SUBESPECIALISTA
EN INFECTOLOGÍA.**

PRESENTA

DR. JESÚS RENAN RAMÍREZ CANTO

DRA. NOEMI GUADALUPE PLAZOLA CAMACHO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN
INFECTOLOGIA Y DIRECTOR DE TESIS.

DRA. EN C. ALMA HERRERA SALAZAR

ASESORA METODOLÓGICA



CIUDAD DE MÉXICO

2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AUTORIZACION DE TESIS:

"Infección Congénita por Citomegalovirus como Causa de Mortalidad Neonatal en un Hospital de Tercer Nivel de la Ciudad De México"

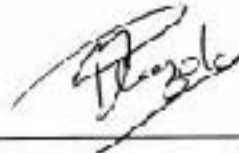


Dra. Viridiana Gorbea Chávez

Directora de Educación en Ciencias de la Salud.

Instituto Nacional de Perinatología

"Isidro Espinosa de los Reyes"



Dra. Noemi Guadalupe Plazola Camacho

Titular y Profesora Titular del curso de Especialización en Infectología

Instituto Nacional de Perinatología

"Isidro Espinosa de los Reyes"



Dra. En C. Alma Herrera BALAZAR

Asesor Metodológico.

Instituto Nacional de Perinatología

"Isidro Espinosa de los Reyes"

“Infección Congénita por Citomegalovirus como Causa de Mortalidad Neonatal en el Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes” de la Ciudad De México”

INTRODUCCIÓN:

El citomegalovirus (CMV) es la causa más común de infección congénita a nivel mundial, del 10 al 20% de los pacientes que sufren la infección intrauterina y sobreviven tendrán secuelas neurosensoriales, disminución o pérdida de la audición, alteraciones oculares y pérdida de las funciones motoras y cognitivas ⁽¹⁾.

El citomegalovirus humano es un virus ubicuo, específico tipo DNA, perteneciente a la familia herpesvirus y subfamilia beta. La gran mayoría de las infecciones por este virus son asintomáticas o auto limitadas en los niños y adultos sanos. Los hospederos inmunocomprometidos y los fetos que se infectan pueden producir una enfermedad extremadamente grave ⁽²⁾, se calcula que aproximadamente 8000 recién nacidos fallecen a causa de infección por citomegalovirus cada año en Los Estados Unidos, sin embargo esta cifra puede estar subestimada dado el bajo índice de sospecha clínica al nacimiento ⁽³⁾; así mismo en nuestro país carecemos de estadística a este respecto.

La transmisión trasplacentaria vertical del CMV puede ocurrir después de la primo infección o de reactivación de la misma. El riesgo reportado de transmisión vertical después de infección primaria durante el embarazo es del 40%. El diagnóstico oportuno de infección en el embarazo permite planear una estrategia de diagnóstico y tratamiento oportuno para el recién nacido ⁽⁴⁾.

Tras la primo infección, el virus pasa a un estado de latencia de por vida, pudiendo aparecer infecciones recurrentes (reactivaciones y reinfecciones) en determinadas situaciones. En inmunodeprimidos, pacientes trasplantados, paciente con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o en la infección congénita se

comporta como un patógeno oportunista ⁽⁵⁾.

La prevalencia de infección por CMV en recién nacidos prematuros oscila entre el 12 - 22%, dependiendo de la edad gestacional y el porcentaje de madres seropositivas en la población. En un estudio retrospectivo la infección se constató en un 6% de los prematuros menores de 1.500 gr. y el 14% (3 de 21) tuvieron un cuadro infeccioso grave ⁽⁶⁾.

La gran mayoría de las infecciones congénitas por CMV se produce tras una primo infección materna durante el embarazo, lo que ocurre en el 1 al 4% de las gestantes seronegativas. En este caso el 40% de los fetos se infecta y un 10% presentan síntomas al nacimiento y alrededor del 50% presentan secuelas permanentes. La infección también puede ocurrir en mujeres previamente inmunes por reactivación o reinfección viral. En esta situación del 1 al 2% de los fetos se infectan y la gran mayoría de los infectados están asintomáticos al nacimiento. Un 10 a 15% de los niños con infección asintomática pueden presentar secuelas de la infección a largo plazo ⁽⁷⁾.

La sero prevalencia de CMV a lo largo del mundo varía sustancialmente entre los países. Como regla los países con bajo nivel de desarrollo, pobre nivel socioeconómico, así mismo estos países presentan mayor nivel de sero prevalencia que van del 84 al 100% para positividad en IgG. Este patrón epidemiológico tiene impacto directo en la incidencia de infección congénita y de enfermedad. Clásicamente el patrón de infección depende de madres que se infectan durante el embarazo particularmente en el primer trimestre y que transmiten el virus al feto. En contraste las pacientes con seropositividad tienen un riesgo mucho menor. Lo que se traduce en que la infección primaria actúa como el principal factor para la infección congénita ⁽⁸⁾.

En términos de patogénesis en niños con enfermedad sintomática aproximadamente el 4% morirá en útero o por daño neurológico significativo y falla

orgánica múltiple. Del resto alrededor del 60% tendrá secuelas cognitivas y/o hipoacusia. ⁽⁸⁾.

En un estudio reciente de mujeres embarazadas de Polonia cerca del 22% de las pacientes seronegativas que transmitieron a sus neonatos la infección fueron infectadas a su vez por múltiples cepas de CMV ⁽⁸⁾, lo que se traduce en un mayor riesgo de complicaciones neonatales y muerte.

En otro estudio recientemente realizado en 30 mujeres con sospecha de infección viral en el embarazo y clínica de resfriado común, y posteriormente con realización de ultrasonograma con reporte de anormalidades fetales, se confirmó la infección congénita en 22 neonatos usando reacción en cadena de polimerasa (PCR) del DNA de CMV en la orina de estos, a pesar de que solo en el 40% de las madres la serología (IgM e IgG materna) fue positiva ⁽⁹⁾.

Las técnicas serológicas son útiles para el diagnóstico de infección primaria y para conocer el estatus inmunológico de la madre y para un correcto manejo. Las técnicas moleculares cuantitativas están sustituyendo a la antigenemia y al cultivo celular para el seguimiento del paciente recién nacido y, además, han permitido determinar la resistencia a antivirales de una forma eficiente ⁽⁵⁾.

La demostración de seroconversión es el método más fiable para el diagnóstico de infección oportunista durante el embarazo, sin embargo la falta de cribado en el embarazo disminuye la posibilidad diagnóstica. Si la determinación de serología se realiza en el primer trimestre y es negativa, la embarazada requiere controles en el segundo o tercer trimestre (IgG e IgM) ⁽⁷⁾.

El diagnóstico de infección fetal debe realizarse mediante amniocentesis a partir de la semana 21 de gestación ya que el feto comienza la excreción de orina al líquido amniótico a partir de la semana 19-20, además es recomendable que transcurran al menos 7 semanas desde la fecha teórica de infección materna. El cultivo viral del

Líquido amniótico tiene una especificidad del 100% pero tiene muchos falsos negativos ⁽⁷⁾.

La optimización de la técnica de PCR en tiempo real ha aportado avances en las posibilidades diagnósticas, desde la automatización y reducción de costos de esta técnica se ha convertido en una de las herramientas más útiles para el diagnóstico de infección congénita ⁽²⁾.

Actualmente el diagnóstico de infección congénita por CMV debe realizarse por PCR en orina o muestras de tejido incluyendo sangre tomado durante las 2 primeras semanas de vida ⁽⁴⁾.

JUSTIFICACION:

Dada la alta prevalencia de infección congénita sintomática o no, secundaria a la primo infección durante el embarazo debido probablemente a los ajustes inmunológicos que sufren las mujeres embarazadas, y el bajo nivel de sospecha clínica en los recién nacidos, en muchos casos debido al mimetismo que presenta la clínica de infección congénita grave por CMV y sepsis neonatal temprana es imperativo encontrar métodos diagnósticos eficientes y accesibles que permitan la correcta identificación de la infección en aquellos recién nacidos que así lo ameriten, ya sea por antecedentes clínicos o paraclínicos maternos o directamente por la clínica del recién nacido; realizar un diagnóstico en las primeras horas de vida permitiría optimizar el tratamiento y de esta forma mejorar el pronóstico de estos pacientes.

PROBLEMA:

¿Es la infección congénita por Citomegalovirus una causa de mortalidad neonatal en pacientes con diagnóstico previo de sepsis neonatal?

OBJETIVO:

Determinar la presencia del genoma viral de Citomegalovirus y por ende corroborar el diagnóstico de Infección Congénita en muestras de tejido de biopsias de cadáveres de recién nacidos con muerte neonatal antes de 72 horas (4320 minutos) de vida y con diagnóstico de sospecha de sepsis neonatal no fundamentado.

Objetivo específico:

Determinar la presencia del genoma viral en muestras de encéfalo, hígado, bazo y pulmón a través de PCR.

HIPOTESIS:

La infección congénita por Citomegalovirus es causa de enfermedad grave fácilmente confundible con sepsis neonatal que evoluciona rápidamente a muerte dentro de las primeras 72 horas de vida.

MATERIAL Y METODOS:

De acuerdo a los criterios de Argimon:

- TIPO DE DISEÑO: Descriptivo.
- POR DIRECCION TEMPORAL: Transversal.
- TIPO DE INTERVENCIÓN: Observacional.

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal. Se revisó y recolecto la información de expedientes clínicos y anatomo-patológicos de manera Retrolectivo. Se incluyeron a todos los pacientes que hayan fallecido con el diagnóstico de sepsis neonatal de enero de 2010 a diciembre de 2014 y que se les haya realizado estudio de autopsia con toma de biopsias y conservación de las mismas en parafina, con posterior realización de PCR en búsqueda de genoma viral de CMV. Se seleccionaron pacientes recién nacidos del Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes" con diagnóstico de sepsis neonatal temprana y que hayan fallecido antes de 72 horas de vida. Se recolectaron datos demográficos de la madre, factores de riesgo; en el recién nacido: edad gestacional, genero, peso, manifestaciones clínicas y hallazgos ultrasonográficos, así como resultado de PCR para CMV.

Se revisaron 86 expedientes de pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal que fallecieron debido a este diagnóstico, se eliminaron 74 pacientes que, o carecían de estudio anatomo-patológico postmortem, o se identificó un agente patógeno diferente a CMV o bien no se preservaron biopsias de los mismos. Se incluyeron en

el estudio 12 pacientes con biopsias de encéfalo, hígado, bazo y pulmón a las que se les realizó diagnóstico molecular por PCR para CMV.

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

- **CRITERIOS DE INCLUSION:** Recién nacidos vivos, que hayan fallecido antes de 72 horas de vida, con diagnóstico no confirmado por cultivo de sepsis neonatal, a quienes se les haya realizado autopsia con toma de biopsias y conservación de las mismas.
- **CRITERIOS DE EXCLUSION:** Aquellos pacientes en que se demuestre o considere otro diagnóstico diferente.
- **CRITERIOS DE ELIMINACION:** Pacientes que no cuenten con los datos completos en expediente clínico y/o anatómico-patológico.

Se utilizó estadística descriptiva, con medidas de tendencia central y dispersión variable para describir las características demográficas de la muestra.

La información obtenida de los expedientes se procesó en el sistema SPSS ver. 21, 2016.

RESULTADOS:

Se analizaron 12 expedientes clínicos de los recién nacidos a quienes se les tomó a partir de autopsia, biopsias de encéfalo, hígado, bazo y pulmón que se conservaron en parafina, posteriormente se realizó extracción de DNA y amplificación por PCR para búsqueda de RNA de CMV, en Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes" en la Ciudad de México en el periodo de enero de 2010 a diciembre de 2014.

Se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión para la descripción de variables, se identifica que el 68% de las madres de los recién nacidos reside en la Ciudad de México.

Con base al estudio de expedientes realizado se obtuvo que el 91% de las madres de los pacientes pertenecía a un estrato socioeconómico bajo, obtenido a partir del estudio socioeconómico realizado por trabajo social. Tabla 1.

Variab	n=12	Porcentaje
<i>Municipio Residencia</i>		
<i>Ciudad de México</i>		67%
<i>Estado de México</i>		33%
<i>Nivel Socioeconómico</i>		
<i>Bajo</i>		91%
<i>Medio</i>		9%

Tabla 1. Distribución por lugar de residencia y nivel socioeconómico de madres de los recién nacidos con sospecha de infección de Citomegalovirus del Instituto Nacional de Perinatología de la Ciudad de México en el periodo 2010 al 2014.

De las madres de los pacientes el 8% (1 caso) contaba con antecedente de pérdidas gestacionales previas y así mismo el 8% (1 caso) con antecedente de muerte neonatal temprana sin diagnóstico confirmado. El 16% (2 casos) contaba con antecedente de hijos previos con malformaciones, aunque estas no están relacionadas a infección por CMV (1 caso de Síndrome de Edwards y 1 caso de malformación ano rectal).

El 100% de las pacientes contaba con serología (IgM e IgG) para CMV del primer trimestre de gestación, y en el 100% de ellas presentaba reporte de resultado negativo para ambas inmunoglobulinas. Ver tabla 2.

VARIABLE	PORCENTAJE
<i>Perdidas gestacionales previas</i>	8%
<i>Muertes neonatales previas</i>	8%
<i>Hijos con malformaciones previas</i>	16%
<i>Serología previa para cmv</i>	100% Negativa.
<i>Vía de nacimiento del paciente</i>	100% Vaginal

Tabla 2: Antecedentes maternos de importancia.

Cabe mencionar que el 16% de las madres de los pacientes presento infección de tracto urinario superior tipo pielonefritis en el segundo trimestre de gestación, confirmada por cultivo positivo para *Escherichia coli*.

De los recién nacidos se observó que el 58% correspondía a sexo masculino (7 vs 5) (Tabla 3), y que la media de la edad gestacional fue de 31 semanas de gestación \pm 3.47 semanas, el 50% de los recién nacidos se encontraba con un peso por arriba de los 1565 gr lo que los coloca en la percentil 50 para edad gestacional (peso

adecuado para la edad gestacional), pero con peso bajo o extremadamente bajo al nacimiento (por debajo de la percentil 5 y 3 respectivamente), siendo el de menos pesos de 730 gr. y el de mayor peso de 3245 gr, obtenidos en un 100% por vía vaginal, estimando que el 50% de los pacientes tuvo un tiempo de vida por debajo de los 65.5 minutos.

Variables	n=12	Porcentaje
Sexo		
Hombres		58%
Mujeres		42%

Tabla 3. Distribución por sexo de pacientes recién nacidos con sospecha de infección de Citomegalovirus del Instituto Nacional de Perinatología de la Ciudad de México en el periodo 2010 al 2014

Al momento del nacimiento el 100% de los pacientes presentaron alteración respiratoria (síntoma más predominante) tipo apnea o bradipnea, que requirió manejo ventilatorio de segunda o tercera fase.

Cabe mencionar que se identificó el genoma de Citomegalovirus en el 42% de las biopsias por amplificación positiva del mismo, de las cuales solo el 20% presento el genoma en las 4 muestras procesadas (Grafico 1), y a su vez el 60% del total de muestras obtenidas de encéfalo resultaron positivas, el 80% de las biopsias de hígado fue positiva, el 60% de las biopsias de bazo fue positiva y el 80% de las biopsias de pulmón fue positiva. Además que el 60% de los pacientes presento malformaciones congénitas de las cuales hasta un 40% correspondió a malformaciones cardiacas (Grafico 2).

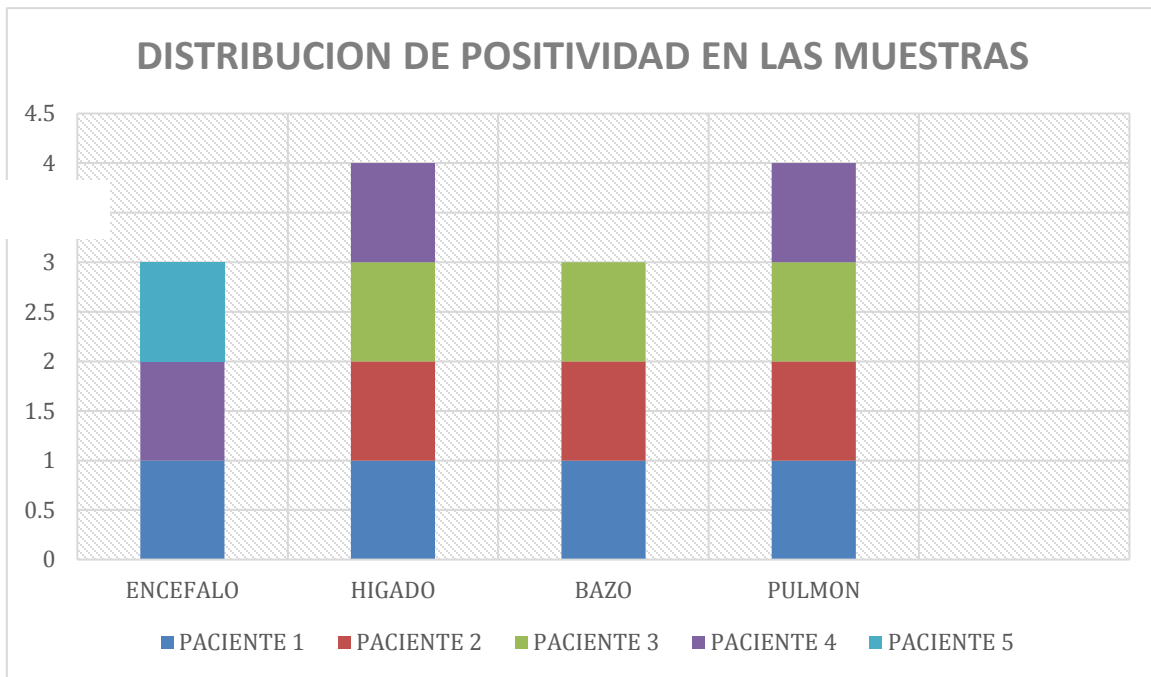


Grafico 1. Positividad y Negatividad en pacientes recién nacidos del Genoma de Citomegalovirus en biopsias, del Instituto Nacional de Perinatología periodo 2010 al 2014

■ Anorectales ■ Cardiacas ■ Sin malformacion

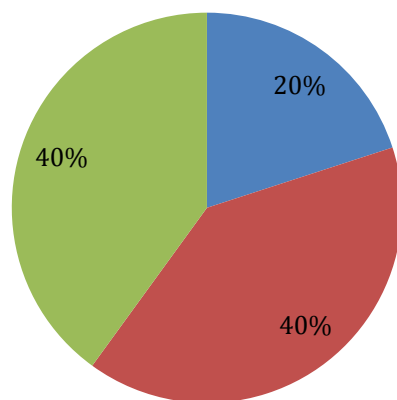


Grafico 2. Porcentaje de malformaciones congénitas en pacientes con sospecha de infección por Citomegalovirus del Instituto Nacional de Perinatología de la Ciudad de México en el periodo del periodo 2010 al 2014

DISCUSION:

Se observó en el estudio realizado que el estrato socioeconómico correlaciona con la infección materna por CMV y posterior contagio trasplacentaria, encontrando que el 91% de nuestras pacientes pertenecen a este nivel social y lo que correlaciona con la literatura ⁽⁷⁾. Si bien en nuestro estudio estuvo presente el antecedente de pérdidas gestacionales previas y malformaciones de hijos previos estos no tuvieron relación con la infección materna por CMV.

La serología materna para CMV realizada en el primer trimestre de la gestación reporto en el 100% de las madres negativo en IgM e IgG para CMV, sin embargo es recomendación emitida por el consenso de la sociedad de infectología pediátrica española la realización de una segunda prueba en el tercer trimestre que corrobore la seronegatividad o evidencie la seroconversión ⁽⁷⁾, así mismo se mostró en el estudio que de los 5 casos positivos el antecedente serológico materno era negativo lo cual puede correlacionar con primo infección durante el embarazo y conllevar a la infección congénita, acorde a lo mencionado en diferentes literaturas ^(4, 5, 7, 8 y 9).

La mortalidad fue mayor en el sexo masculino de los recién nacidos, sin embargo no se demostró significancia estadística (58% varones vs 42% mujeres relación 1.3:1), el 100% de los pacientes fue prematuro y la media de edad gestacional se encuentra en 31 semanas de gestación, lo cual correlaciona con lo reportado en la literatura, donde se refiere que la infección congénita aumenta el riesgo para prematuridad ⁽¹⁰⁾.

Al menos el 50% de los recién nacidos presento bajo peso o extremadamente bajo peso al nacimiento lo cual se ha asociado a infección congénita por CMV y desenlace fatal ^(7 y 10).

De las biopsias procesadas se encontró que los órganos más frecuentemente afectados fueron el hígado y pulmones lo que ya previamente había sido reportado

por la literatura ^(3 y 11). Sin embargo el segundo órgano más afectado fue el bazo el cual al momento no ha sido reportado como un reservorio para el virus, ni se ha mencionado su implicación en la infección congénita ^(11 y 12). De los pacientes con PCR positiva en encéfalo uno presento microcefalia (20%) y el otro presento convulsiones (20%), acorde a lo referido como síntomas neurológicos tempranos de la infección ^(1, 2, 7 y 13).

De las malformaciones presentes en los recién nacidos afectados el 40% fueron cardiacas y el 20% ano rectales, lo cual no se encuentra reportado en la literatura ⁽¹¹⁾, aunque dado el tamaño de la muestra al momento no es posible realizar una asociación directa.

De la mortalidad encontrada, de las 12 muestras procesadas el 42% (n=5) fue positiva para CMV lo que contrasta con la literatura reportada, ya que de acuerdo a un estudio previamente realizado en recién nacidos de bajo peso al nacimiento con infección congénita por CMV no se hayo mortalidad por la infección ⁽¹⁰⁾.

CONCLUSION:

En conclusión la mortalidad por infección congénita por Citomegalovirus es baja, sin embargo contrasta con lo reportado previamente, por el tamaño de la muestra no es posible descartar que esta mortalidad no sea asociada a otros factores, pero es evidente que existe una subestimación del diagnóstico de CMV como causa de mortalidad neonatal y este estudio abre la puerta a nuevos estudios que pudiesen aumentar nuestro acervo al respecto.

BIBLIOGRAFIA:

1. DIAZ-RAMOS R, GARCIA-JUAREZ I, ESPINOZA-OLIVIA M, GARCIA CAMPOS J, DIAMOND-HERNANDEZ J, ET AL; ENFERMEDAD DEBIDO A VIRUS CITOMEGALICO, CAT MAES GUIAS PRACT CLIN 2013: 2-49.
2. CONCETTA M, KIMBERLIN D; CONGENITAL CYTOMEGALOVIRUS INFECTION: ADVANCES AND CHALLENGES IN DIAGNOSIS AND TREATMENT, IT JOUR PED 2017, 38-43.
3. OSORIO-RUIZ D; ACTUALIZACION EN INFECCION POR CITOMEGALOVIRUS: LO QUE DEBEMOS SABER, RED MED. VIROL 2011 21: 54-61.
4. BILAVSKY E, PARDO J, ATTIAS J, LEVY I, MAGNY J, VILLE Y, ET AL; CLINICAL IMPLICATION FOR CHILDREN BORN WITH CONGENITAL CYTOMEGALOVIRUS INFECTION FOLLOWING A NEGATIVE AMNIOCENTESIS, CLIN INFEC DIS ADV ACC 2016.
5. SANBOTMATSUN-GAMEZ S, PEREZ-RUIZ MERCEDES, NAVARRO-MARI J; INFECCION POR CITOMEGALOVIRUS HUMANO, ENFERM INFECT MICROBIOL CLIN 2014 (1): 15-32.
6. ALARCON-ALLEN A, BAQUERO-ARTIGAO F; REVISIÓN Y RECOMENDACIONES SOBRE LA PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA INFECCION POSTNATAL POR CITOMEGALOVIRUS, AN PEDIATR 2011 (1): 51-65
7. BAQUERO-ARTIGAO F, DOCUMENTO DEL CONSENSO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE INFECTOLOGIA PEDIATRICA SOBRE EL DIAGNOSTICO Y EL

TRATAMIENTO DE LA INFECCION CONGENITA POR CITOMEGALOVIRUS, AN PEDIATR 2009 71 (6): 535-547.

8. EMERY V, LAZZAROTTO T; CYTOMEGALOVIRUS IN PREGNANCY AND NEONATE, F1000 FACULTY REV 2017 138: 1-9.

9. TANIMURA K, TAIRAKU S, EBINA Y, MORIOKA I, NAGAMATA S, DEGUSHI K, ET AL; PREDICTION OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN HIGH RISK PREGANT WOMEN, CLIN INFEC DIS ADV ACC 2016.

10. TURNER K, LEE H, BOPPANA S, CARLO W, RANDOLPH D, INCIDENCE AND IMPACT OF CMV INFECTION IN VERY LOW BIRTH WEIGHT INFANTS, PEDIAT 2014 (133): 3 609-615.

11. VIGLIOGLA P, INFECCION POR CITOMEGALOVIRUS, ACT TERAP DERMATOL 2007; 30: 298.

12. LICCI S, INTRUTERINE FETAL DEATH DUE TO CONGENITAL CYTOMEGALOVIRUS INFECTION, BRAZ J INFECT DIS 2017.

13. BAQUERO-ARTIGAO F, ACTUALIZACION EN INFECCIONES HERPETICAS CONGENITAS Y NEONATALES, INFECCION POR CITOMEGALOVIRUS Y HERPES SIMPLE, REV NEUROL 2017 64 (3): 29 – 33.