

11237  
2ej  
145



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina  
División de Estudios de Posgrado  
Instituto de Seguridad y Servicios Sociales  
de los Trabajadores del Estado  
Hospital Regional "GRAL. IGNACIO ZARAGOZA"

**Incidencia de Cuerpos de Inclusión Citomegálica  
en Orina de Recién Nacidos Clínicamente Sanos.**

## TESIS DE POSGRADO

Que para obtener el Título de:  
**Especialista en Pediatría Médica**

Presenta:

**Dr. Jesús E. Morales Sánchez**

Prof. Titular del Curso:  
Dra. Ma. del Carmen Neri Moreno

Asesor de Tesis:  
Dra. Esther González Muñoz



MEXICO, D. F.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

Febrero de 1988.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

# TESIS CON FALLA DE ORIGEN

**C O N T E N I D O**

- 1.- INTRODUCCION.
- 2.- CONCEPTOS GENERALES.
- 3.- OBJETIVOS.
- 4.- MATERIAL Y METODOS.
- 5.- RESULTADOS.
- 6.- CONCLUSIONES.
- 7.- RESUMEN.
- 8.- BIBLIOGRAFIA.

## I N T R O D U C C I O N

Uno de los principales problemas a los que se encuentra expuesto el ser humano es la infección.

La infección por el virus de Inclusión Citomegálica - se ha considerado actualmente, como la causa más frecuente de infección en recién nacidos. Dicho padecimiento puede - manifestarse en muy variadas formas en el neonato, sin embargo la mayoría de los pacientes infectados cursan asintomáticos y evolucionan a la curación espontánea. Es característico de la enfermedad la presencia de viruria, en los - pacientes con o sin signología.

Hasta antes de 1950, existían muy pocos estudios sobre ésta infección y los existentes en su mayoría fueron - detectados en material de autopsia.

Petterman y Cols., demostraron en 1952 por véz primera en un paciente con infección por Citomegalovirus, la presencia de grandes cuerpos intracelulares en células epiteliales del sedimento urinario.

Hanshaw, en un estudio realizado en un Hospital Pediatrico en Canadá, con 200 niños hospitalizados, encontró - del 23 al 28% de eliminadores de virus en orina, de los - cuales ninguno tenía signología.

En el presente trabajo se tratará de determinar la incidencia de infección por Citomegalovirus, en pacientes de nuestra unidad, manifestada por viruria en recién nacidos de término eutróficos asignológicos y que provengan del medio socioeconómico bajo, población más frecuentemente afectada.

El interés por realizar ésta investigación, es debido a que a pesar de ser considerada una de las principales infecciones por la literatura universal, existan muy escasos estudios al respecto en nuestro país.

## CONCEPTOS

## GENERALES

La infección por Citomegalovirus, es una enfermedad viral de naturaleza muy proteiforme, la cual es causada por el virus de Inclusión Citomegálica, que es miembro del grupo de los herpes virus.

Esta infección se extiende a todo el mundo, reportándose en la literatura universal del 1 al 2 %, con predominio en la población con un nivel de vida bajo.

Los citomegalovirus se transmiten generalmente por contacto íntimo, se asocia con infección inaparente y no se conocen vectores en el ciclo de transmisión. La infección puede ser congénita o adquirida.

En la infección congénita, el contagio del feto puede producirse por infección primaria, secundaria o recurrente de la madre.

En los casos en que es adquirida, puede iniciarse en el periodo perinatal por contacto del producto en el canal del parto, con secreciones del cérvix o vagina contaminadas. En el periodo postnatal la contaminación puede efectuarse a través de diversas fuentes como son: la saliva, orina, leche materna, sudor, lágrimas y heces.

Estudios en mujeres embarazadas seropositivas han demostrado que la excreción del virus a través del cérvix aumenta con la edad gestacional, lo cual al parecer se encuentra relacionado con los cambios hormonales propios del embarazo, siendo más alta en los últimos meses; así mismo se ha encontrado una relativa incidencia mayor en primigestas, sin conocerse la causa probable hasta el momento.

Más del 90% de los recién nacidos infectados son asintomáticos, los cuales pueden cursar solo con una infección latente durante tiempo indefinido. En los casos en que se encuentra sintomatología, ésta es muy variable

Presentandose desde una enfermedad ligera y pasajera, hasta una enfermedad invalidante, fulminante y mortal. En la forma ligera puede presentarse con uno o más signos, los cuales en ocasiones no son característicos de la infección dentro de éstos tenemos; la ictericia, diástasis de rectos hernia inguinal, luxación de cadera, etc..

En la forma grave, pueden presentarse alteraciones sistémicas, pero ataca fundamentalmente al S.N.C. produciéndole diversos grados de lesión y que puede llevarlo a la muerte.

En alguna ocasiones existe una signología más sugestiva como lo es la hepatoesplenomegalia ( signo más constante ), trombocitopenia, alteraciones en la circunferencia cefálica, calcificaciones cerebrales periventriculares, coriorretinitis, cardiopatías, problemas digestivos problemas respiratorios del tipo de la neumonitis intersticial o inmadurez, etc..

La aparición y la gravedad de las infecciones en el feto, se encuentra inversamente proporcional a la edad gestacional, teniendo así que a menor edad gestacional mayor daño; sin embargo en etapas tardías del embarazo la enfermedad es mínima o no se manifiesta.

Existe un periodo máximo de contagio con el virus después del nacimiento, que es cuando han desaparecido los anticuerpos maternos; el 10 % aproximadamente de todos los lactantes, desarrollan anticuerpos fijadores de complemento desde el primer año de vida. Algunos de éstos casos pueden presentar infecciones adquiridas durante el parto o la lactancia. En la mayor parte de los casos, la infección es benigna sin secuelas, pero algunos otros pueden presentarse graves trastornos mentales un año o dos más tarde.

Lo común a todos los tipos de infección, es la aparición de grandes inclusiones intranucleares y pequeñas in-

-clusiones intracitoplásmicas, en células netamente aumentadas de volúmen de diferentes órganos, de donde deriva el nombre de Enfermedad de Inclusión Citomegálica.

Todos los neonatos infectados en forma congénita con citomegalovirus, eliminan el virus en su orina desde el nacimiento a títulos muy elevados ( más de 4 log. 10TCID 50, por ml.), sin embargo su presencia en el sedimento urinario es intermitente.

La mayor parte de éstas cristuras, sea cual sea la gravedad, siguen eliminando virus durante meses o años, generalmente no más de 15 años, tiempo en el que la infección es mínima y durante la cual la frecuencia de anticuerpos identificables aumenta lentamente desde el 10 al 20 % aproximadamente.

Una de las causas por las que la enfermedad por Inclusión Citomegálica, se considera como más importante en la etapa neonatal, es por que se ha encontrado en estudios realizados por Stern y Elek, la presencia de seropositividad para citomegalovirus en mujeres sexualmente activas entre el 50 y 80 %, además de que se ha visto que dichos títulos tienden a aumentar con la edad.

Todavía no se dispone de métodos para explicar la gravedad variable de la enfermedad en los diferentes grupos de edad, ni el mecanismo exácto de iniciación de la enfermedad.

En el recién nacido, el diagnóstico más rápido puede lograrse examinando las células del sedimento urinario, para tratar de descubrir las grandes inclusiones en células aumentadas de volumen, frecuentemente con diametro mayor de 40 micras, las cuales poseen grandes núcleos pleomórficos, cada uno de los cuales alberga una inclusión intranuclear, dicha inclusión puede tener un diametro de casi la mitad del núcleo y en forma característica está rodeada de un halo claro que limita la membrana nuclear, dan

-dole la forma característica de ojos de lechuga.

Dichos estudios, han sido realizados por medio de tinciones como la de Papanicolaou y Giemsa, con las cuales existe un margen de error, hasta del 40-50 %; sin embargo actualmente se ha utilizado el método deseudorréplica - con tinción de uranilacetato y exámen con microscopía electrónica, con lo cual se ha encontrado la presencia de virus dentro de un lapso de 30 minutos en el 67% de los neonatos infectados congénitamente asintomáticos, y hasta el 100% en los pacientes sintomáticos.

Estos márgenes de error, se deben por un lado a los problemas propios de la tinción, observación y al ciclo intermitente de la eliminación de células con inclusión citomegálica; además otro problema importante es la técnica de obtención de la muestra. Debido a su intermitencia en el sedimento urinario deben ser estudiadas como mínimo - un número de 5.

La presencia de virus en el sedimento es confirmativo de infección en cualquiera de sus formas, sin embargo el no encontrarlo no descarta la enfermedad.

Por desgracia, hasta la fecha no se cuenta aún con tratamiento específico, solo se ha proporcionado manejo paliativo como la corrección de la anemia, anticonvulsivantes, etc., se encuentra en desarrollo una vacuna contra CMV, la cual aún no ha sido aprobada para su uso.

O B J E T I V O

El objetivo fundamental del presente trabajo, es de mostrar la incidencia de infección por Citomegalovirus en el Hospital Regional "General I. Zaragoza" del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, en recién nacidos de término eutróficos, clínicamente sanos al nacimiento, sin ninguna manifestación de enfermedad hasta antes de los 8 días de vida, con madres clínicamente sanas y que provengan del medio socioeconómico bajo, durante los meses de Noviembre y Diciembre de 1987, y Enero de 1988.

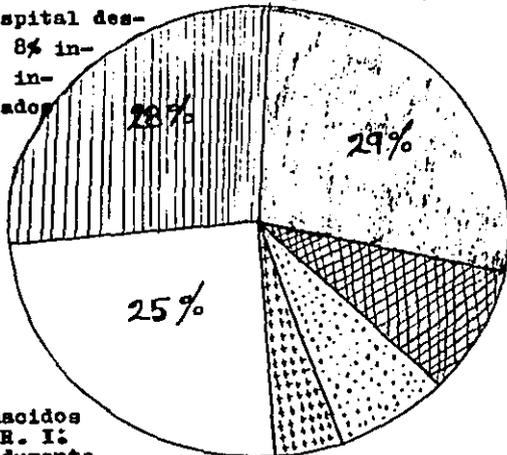
MATERIAL Y METODOS

En el servicio de Tococirugía del Hospital Regional "General I. Zaragoza" del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, durante los meses de Noviembre y Diciembre de 1987, y Enero de 1988, se obtuvieron un total de 1,358 recién nacidos.

Del total, 54 cumplieron con los requisitos para ingresar al protocolo de estudio, pero solo 31 lograron completarlo, habiendose excluido 23, por no cubrir el número de muestras.

El resto de los pacientes nacidos en el periodo de estudio, no ingresaron al protocolo, por diversos criterios de exclusión; así tenemos que aproximadamente el 29 %, presentaron alguna manifestación de enfermedad; el 28 %, eran hijos de madres con diversas patologías; 25% no volvieron al hospital después de su egreso; 8% ingresaron al cuero intermedio y de cuidados intensivos, 6 % no eran eutróficos.

( Graf. # 1 )



Grafica No. 1

Número de recién nacidos obtenidos en el H.R. I: Zaragoza, ISSSTE, durante Nov., Dic., 1987 y Ene., 1988.

||||| 4%  
||||| 6%  
||||| 8%

A los recién nacidos estudiados, se les realizó una historia clínica perinatal, incluyendo la exploración física completa, habiéndose encontrado clínicamente sanos al nacimiento y sin ninguna manifestación de enfermedad en los primeros ocho días de vida, con madres clínicamente sanas y que provenían de un medio socioeconómico bajo los cuales fueron considerados de término eutróficos por edad gestacional de acuerdo a FUR y confirmado por valoración de Usher.

Se obtuvieron de éstos pacientes, un total de 5 - muestras a cada uno, siendo tomada una al día, para lo cual fueron citados diariamente al servicio de Consulta Externa en días posteriores a su egreso. La toma se realizó por medio de bolsas colectoras, las cuales fueron colocadas en región perineal, previo asé con agua y jabón; una vez presentada la micción se procedió a retirar la bolsa y fue enviada inmediatamente al servicio de Citología, en donde fueron procesadas inmediatamente en la siguiente manera:

Primeramente la muestra fue centrifugada, con el objeto de obtener el sedimento urinario, el cual una vez - obtenido, se colocó en 5 laminillas, de las cuales 4 fueron teñidas con la técnica de Papanicolau y la otra con la Giemsa. La técnica de Papanicolau realizada, consistió en fijación del sedimento urinario en la laminilla - con Spray, posteriormente se lava con agua, se coloca en Hematóxilina de Harris durante 2 minutos, posteriormente se pasa por Acido clorhídrico, nuevamente se lava y se pasa por alcohol de 96 grados, luego en uno de 90, 80, - 70, 60 y 50 grados, se le agrega después colorante OG 6 durante 2 minutos, se pasa nuevamente por alcohol de 96 grados, luego por alcohol absoluto durante 5 minutos, se pasa a Xilol durante 10 a 15 minutos, para después ser - montado y observado al microscopio.

La técnica de Giemsa, consiste en colocar el sedi-

-mento en la laminilla, se seca al aire libre, se le agrega Orange de Cresilo, posteriormente se pasa a Hematóxilina de Harris, luego se le agrega Naranja de Acrilina, - el resto de la técnica sigue el mismo método que la de Papanicolau.

Se procesaron diariamente 5 muestras, una de cada paciente durante 5 días, al final de las cuales fueron reportados los resultados por el departamento de Citología.

## RESULTADOS

De los 31 pacientes estudiados, considerados clínicamente sanos, 15 fueron del sexo femenino y 16 del sexo masculino ( Cuadro No. 1 ), todos obtenidos en nuestra unidad y cuya edad durante el estudio fue entre 1 y 8 días.

Todos se encontraron sin datos de infección en forma clínica, fueron de término eutróficos, cuyo embarazo se desarrolló sin complicaciones aparentes, con control prenatal adecuado y provenientes del medio socioeconómico bajo.

En cuanto a la edad de gestación 10 fueron producto de la G III; 8 de la G II; 11 de G I. Todos comprendidos en un peso entre 2,700 gr. a 3,500 gr. y de 37 a 42 semanas de gestación. ( gráfica No. 1 )

10 pacientes fueron obtenidos por medio de Cesárea por indicación diversa, 21 fueron obtenidos por medio de parto eutócico. ( gráfica No. 2 )

3 pacientes resultaron con muestras positivas, una de cada uno, con variación en el número de muestra que resultó positiva, ya que uno de ellos fue positivo en la 2a otro en la 3a y uno en la 5a. ( cuadro No. 2 )

Se procesaron un total de 155 muestras de orina ( 5 de cada paciente ), de las cuales 3 fueron positivas con cuerpos de Inclusión Citomegálica.

De los 3 pacientes obtenidos positivos, dos fueron obtenidos por medio de parto eutócico y uno por medio de Cesárea, siendo dos del sexo femenino y uno del sexo masculino.

En cuanto al número de gestación uno fue de G III, - uno de G II, y otro de G I. Los 3 fueron observados con la tinción de Papanicolau y no se observaron con la de Giemsa.

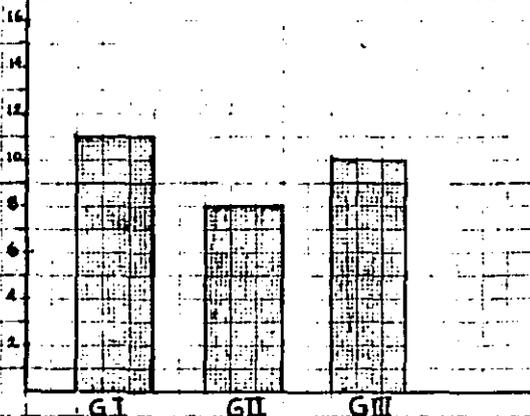
- 12 -  
 CUADRO No. 1

NUMERO Y PORCENTAJE DE PACIENTES ESTU-  
 DIADOS DE ACUERDO AL SEXO.

SEXO	NUMERO	%
FEMENINO	15	48.3
MASCULINO	16	51.7
	31	

GRAFICA No. 1

RELACION DE PACIENTES EN ESTUDIO DE  
 ACUERDO A LA PARTIDAD MATERNA.



GRAFICA No. 2

NÚMERO DE PACIENTES DE ACUERDO A LA  
VIA POR LA QUE FUERON OBTENIDOS.

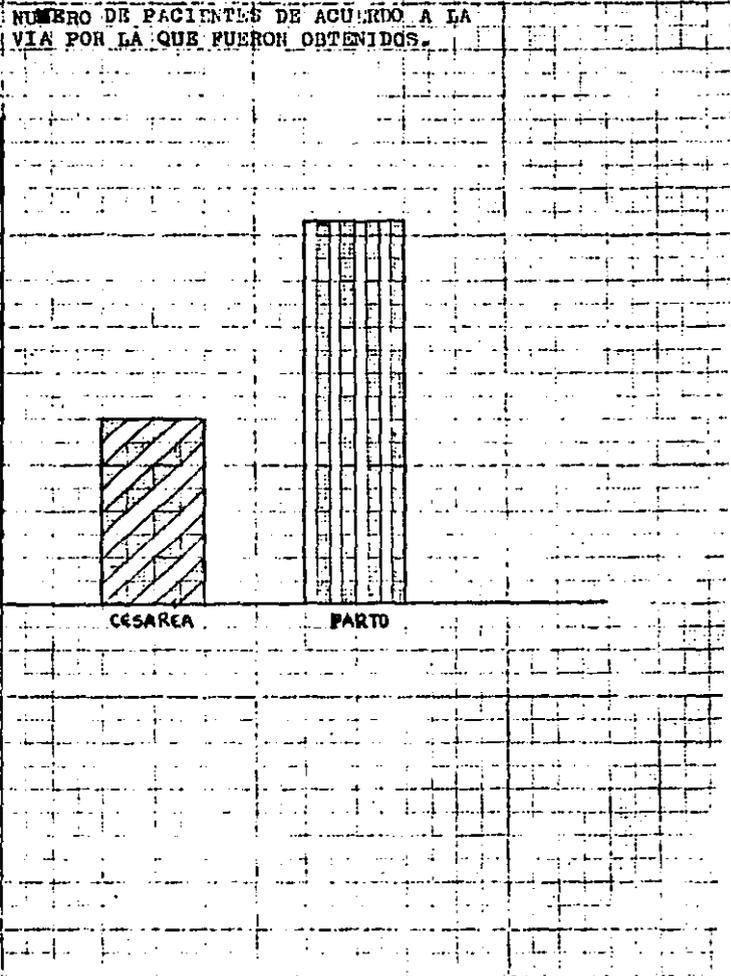
25  
20  
15  
10  
5



CÉSAREA



PARTO



CUADRO No. 2

NUMERO Y PORCENTAJE DE PACIENTES EN RELACION A RESULTADOS.

PACIENTES ESTUDIADOS	NUMERO	%
NEGATIVO	28	90.3
POSITIVO	3	9.7
	31	

CUADRO No. 3

NUMERO Y PORCENTAJE DE MUESTRAS DE URINA ESTUDIADAS.

MUESTRAS PROCESADAS	NUMERO	%
NEGATIVAS	152	98
POSITIVAS	3	2
	155	

## C O N C L U S I O N E S

De acuerdo a los resultados obtenidos en el presente trabajo, en el cual solo se estudio un número limitado de pacientes, podemos concluir que:

a).- La infección por citomegalovirus en recién nacidos de término eutróficos, clínicamente sanos es aparentemente mayor en nuestra población, ya que se encontro positividad en el 10 % de los pacientes estudiados.

b).- Que a pesar de no contar con la técnica ideal - hasta el momento para detectar viruria, como lo es la microscopía electrónica, fueron detectados 3 casos, lo cual nos habla que el porcentaje de positividad sería mayor -- entre más depurada sea la técnica.

c).- En relación a un mayor predominio de infección en los recién nacidos obtenidos por vía vaginal, que los obtenidos por vía abdominal ( Cesárea ), podemos determinar aún cuando nuestro estudio es poco significativo, - existio predominio en los obtenidos por vía vaginal, en relación de 2:1.

d).- De acuerdo con lo reportado en la literatura - acerca de un mayor predominio de infección en primigestas no fue compatible en nuestro estudio, ya que solo una primigesta fue positiva.

e).- En cuanto a la etapa en que se adquirio la infección, no fue posible demostrarla, ya que hasta la fecha no se cuenta con métodos para ello, los pacientes estudiados fueron asintomáticos y además el número de muestra positiva para cada paciente fue variable.

Por todo lo anterior, podemos referir como importante, que la enfermedad por citomegalovirus a pesar de no -

presentar manifestaciones clínicas al nacimiento y considerar a los neonatos como sanos, puede presentarse y man tenerse en forma latente, pero que sin embargo puede ser detectada por varios métodos, siendo el más constante y - confirmativo de proceso infeccioso el de la búsqueda de - cuerpos de inclusión citomegálica en orina, debemos recor dar también que la falta de positividad no excluye el -- diagnóstico.

Por último debemos mencionar que literalmente se ha reportado que la tinción de Giemsa, puede ayudarnos a co- rroborar la presencia de cuerpos de Inclusión Citomegálica, lo cual en nuestro estudio no fue compatible, ya que - las 3 muestras solo fueron observadas con técnica de Papanicolau.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Cariström, G., Alden, J. y Belfrage, J., " Acquired Cytomegalovirus Infection", Brit. Med. J., 2: 521, 1982.
- 2.- Alpert, G Mazon, M., Colimon, R., et al.: Rapid Detection of Human Cytomegalovirus in urine; J. Infect. Dis. 152:631-633, 1985.
- 3.- Robins, S., Patología, Morfología estructural y Ultraestructural, Prensa Médica Mexicana; 2: 345-352, 1987.
- 4.- Pass, F.R. y Stagno, S." Excretion of Cytomegalovirus in Mothers"; Observations after Delivery of Congenitally Infected and Normal Infants ", J. Infect. Dis., 146 (1) 1, 1982.
- 5.- Gershon, Alberty, Satnley A., Plotkin., "Guía práctica para el diagnóstico de infecciones congénitas en el recién nacido", Clin. Ped. de Norteamérica., 3: 477-492, 1986.
- 6.- Andreasson, B., Svenningsen, N. W., and Nordenfelt, E. : Screening for viral Infections in infants with poor in uterine growth. Acta Paediatr. Scand., 70: 673-676; 1981.
- 7.- Hanshaw, J.B., " Congenital Cytomegalovirus Infections", J. Infect. Dis., 123: 555, 1978.
- 8.- J. Voogt, Rathér, M.E., Beyer-Boon; Técnicas de Tinción para Infecciones virales., Citología Urinaria; 19-20, 65 1978.
- 9.- Graves, G.A., Smith, T. F., Shuster, E. A., et al.: Rapid detection of Cytomegalovirus in MRC-5 cells inoculated with in urine specimens using low-Speed Centrifugation and comparation of standard tube; J. Clin. Microbiol. 21: 217-221, 1985.
- 10.- Berenberg, W. y Nankervis, G., " Long-term Follow up of Cytomegalovirus Inclusion Disease of Infancy", Pediatrics, 46: 403, 1980.

- 11.- Griffiths P.D., Stagno, S., Pass, R.F. et al: Congenital Cytomegalovirus infection: Diagnostic and prognostic significance of the detection of Specific immunoglobulin M antibodies in cord serum. *Pediatrics*, 69:544-549, 1982.
- 12.- Cheeny PJ, Toher A, Gilbert EF et al. Intracellular inclusions in megakaryocytes in congenital cytomegalovirus infection. *J. Pediatrics*. 92:957, 1982.
- 13.- Reynolds DW Stagno S Reynolds R. y cols: Perinatal cytomegalovirus infection: Influence of placentally transferred maternal antibody. *J. Infection Dis.* 137:564, 1978.
- 14.- Morris M.P. Nohemia et al. Electron microscopy in the routine screening of newborns with congenital cytomegalovirus infection. *J. Virol. Methods* 1: 315-320, 1981
- 15.- Lee, P.K. Nohmia, A.J. and Stagno S. Rapid diagnosis of cytomegalovirus infection in infants by electron microscopy. *N. Engl. J. Med.* 229:1266-1270, 1978.
- 16.- Pass R.F. Stagno, Myers G.J. et al. Outcome of asymptomatic congenital cytomegalovirus infection: results of long-term longitudinal follow-up. *Pediatrics* 66:758-762, 1980.
- 17.- Nankervis A.G. y Kumar, L.. "enfermedad producida por citomegalovirus" *Clin. Pediatrics de Norte America*, Edit Interamericana, Mex 1979.
- 18.- Preece, PW Peral R.N. and Peckham, C.S. Congenital cytomegalovirus infection. *Arch Dis Child*, 59, 1120-1126, 1984.
- 19.- Stagno S.: Diagnosis of viral infections of the newborn infant. *Clin Perinatol*: 8:579-589, 1981.
- 20.- Stagno S. Pass R.F. Reynolds D.W. et al: Comparative study of diagnostic procedures for congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics*, 65:251-257, 1980.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA