


**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a large, circular emblem in the background. It features a central figure of a knight on horseback, holding a lance and a shield. Above the knight is a crown, and to the right is a lion rampant. The Latin motto "SIBI CONSPICUA CAROLINA ACADEMIA COACTEMALENSIS" is inscribed around the perimeter of the seal.

**DETECCIÓN TEMPRANA DE LA INFECCIÓN CONGÉNITA
POR CITOMEGALOVIRUS CON LA DETERMINACIÓN DE
AVIDEZ DE ANTICUERPOS INMUNOGLOBULINA G EN
MUJERES VIH POSITIVAS EN PERÍODO DE GESTACIÓN**

CLARA MARGARITA ESQUIVEL SANDOVAL

Tesis

**Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas**

**Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Infectología Pediátrica
Para obtener el grado de
Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en Infectología Pediátrica**

Junio 2021



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas

Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.OI.289.2021

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): Clara Margarita Esquivel Sandoval

Registro Académico No.: 200110647

No. de CUI : 2594695802217


Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Infectología Pediátrica**, el trabajo de TESIS **DETECCIÓN TEMPRANA DE LA INFECCIÓN CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS CON LA DETERMINACIÓN DE AVIDEZ DE ANTICUERPOS INMUNOGLOBULINA G EN MUJERES VIH POSITIVAS EN PERÍODO DE GESTACIÓN.**


Que fue asesorado por: Dr. Julio Werner Juárez Lorenzana.

Y revisado por: Dr. Mario Augusto Melgar Toledo, MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **Junio 2021**

Guatemala, 12 de mayo de 2021.


MAYO 17, 2021
Dr. Rigoberto Velásquez Paz, MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado


Dr. José Arnoldo Saenz Morales, MA. ★
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades



/dlsr

Guatemala, 01 de octubre del 2020

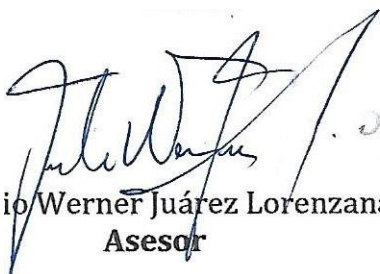
Dr. Mario Augusto Melgar Toledo MSc.
Docente Responsable
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en
Infectología Pediátrica
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala
Hospital Roosevelt

Estimado Doctor Melgar:

Por este medio informo que he **ASESORADO** a fondo el informe final de graduación que presenta la Doctora **CLARA MARGARITA ESQUIVEL SANDOVAL** **carne 200110647** de la carrera Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Infectología Pediátrica, el cual se titula: **DETECCIÓN TEMPRANA DE LA INFECCIÓN CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS CON LA DETERMINACIÓN DE AVIDEZ DE ANTICUERPOS INMUNOGLOBULINA G EN MUJERES VIH POSITIVAS EN PERÍODO DE GESTACIÓN.**

Luego de la asesoría, hago constar que la Dra. **CLARA MARGARITA ESQUIVEL SANDOVAL**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el dictamen positivo sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,



Dr. Julio W. Juárez
Colegiado 10.350

Dr. Julio Werner Juárez Lorenzana
Asesor

Guatemala, 01 de octubre del 2020

Dr. Oscar Leonel Morales Estrada MSc.
Coordinador Específico
Programa de Postgrados y Maestrías
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala
Hospital Roosevelt

Estimado Doctor Morales:

Por este medio informo que he **REVISADO** a fondo el informe final de graduación que presenta la Doctora **CLARA MARGARITA ESQUIVEL SANDOVAL** carne **200614501** de la carrera Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Infectología Pediátrica, el cual se titula: **DETECCIÓN TEMPRANA DE LA INFECCIÓN CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS CON LA DETERMINACIÓN DE AVIDEZ DE ANTICUERPOS INMUNOGLOBULINA G EN MUJERES VIH POSITIVAS EN PERÍODO DE GESTACIÓN.**

Luego de la revisión, hago constar que la Dra. **CLARA MARGARITA ESQUIVEL SANDOVAL**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el dictamen positivo sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,



Dr. Mario Augusto Melgar Toledo MSc.
Revisor



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

A: **Dr. Mario Augusto Melgar Toledo**
Docente Responsable
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Infectología
Pediatría
Hospital Roosevelt

Fecha Recepción: 06 de noviembre 2018

Fecha de dictamen: 30 de octubre 2019

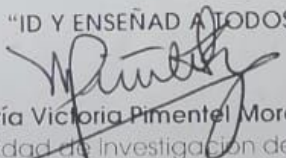
Asunto: Revisión de Informe Examen Privado

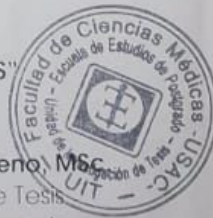
Clara Margarita Esquivel Sandoval

“Detección temprana de la infección congénita por citomegalovirus con la determinación de avidéz de anticuerpos inmunoglobulina G en mujeres VIH positivas en período de gestación”

Sugerencias de la Revisión: **Autorizar examen privado.**

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”


Dr. María Victoria Pimentel Moreno, MSc
Unidad de Investigación de Tesis
Escuela de Estudios de Postgrado



Cc: Archivo

MVPM/karin

2ª. Avenida 12-40, Zona 1, Guatemala, Guatemala
Tels. 2251-5400 / 2251-5409
Correo Electrónico: especialidadesfacmed@gmail.com

AGRADECIMIENTOS

A DIOS

Por guiar mis pasos día a día y brindarme sabiduría para culminar con éxito mis metas.

A MI ESPOSO

Carlos Alberto, por su amor y apoyo incondicional, por estar a mi lado siempre conquistando nuestros sueños y metas, por ser un pilar en esta etapa de mi formación profesional.

A MIS PADRES

Emnio y Aracely, por ser mi fortaleza, guiando mis pasos, siendo los principales promotores de lo que ahora soy; gracias por ser quienes son y creer en mí.

A MIS HERMANOS

María Aracely, Víctor Emnio, Adenz Alberto B., por su amor y estar siempre presentes, acompañándome e impulsándome a continuar adelante con mis aspiraciones.

A MIS SOBRINOS

William José, Víctor Rolando, Emnio J. Alejandro e Inés Aracely, como ejemplo para sus vidas.

A MIS ABUELITOS

Víctor, Rafaela, Cornelio^{QEPD} y María^{QEPD}, por su fe en mí siempre y ser un ejemplo de fortaleza.

A MIS SUEGROS:

Jorge Alberto^{QEPD} y Zoila Esperanza, por su cariño, apoyo y consejos.

A toda mi familia, amigos, compañeros, que me han brindado su apoyo, fortaleza y cariño a lo largo de estos años de formación académica.

AL HOSPITAL ROOSEVET

Principalmente al Posgrado de Infectología Pediátrica, por darme la oportunidad de formarme académicamente, y principalmente a mis docentes por brindarme todos sus conocimientos.

A LA UNIVERSIDAD SAN CARLOS DE GUATEMALA

Por ser la sede de todos los conocimientos adquiridos en estos años.

INDICE DE CONTENIDOS

	PAGINA
RESUMEN	i
I. INTRODUCCION	1
II. ANTECEDENTES	3
III. OBJETIVOS	12
IV. MATERIALES Y METODOS	13
V. RESULTADOS	23
VI. DISCUSION Y ANALISIS	26
VII REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	30
VIII. ANEXOS	35

INDICE DE TABLAS

	PAGINA
TABLA 1	23
TABLA 2	23
TABLA 3	23
TABLA 4	24
TABLA 5	24
TABLA 6	25
TABLA 7	25
TABLA 8	25

RESUMEN

El método más confiable para la demostración de primoinfección por citomegalovirus (CMV) durante el embarazo, es la demostración de seroconversión. Entre el 60 y 80% de las mujeres en edad fértil,² presentan anticuerpos inmunoglobulina G (IgG) positiva e IgM negativa, sin embargo, en algunos casos podemos encontrar pacientes con IgG e IgM positivas, debido a que la IgM puede permanecer positiva por 3 a 4 meses,² lo que crea dificultad la diagnóstica de saber si se trata de una infección reciente. La Avidéz de IgG es un método diagnóstico que determina la afinidad funcional de unión de los anticuerpos IgG anti-CMV en respuesta a la infección, por lo que un resultado de baja avidéz demuestra una infección reciente, en los 3 a 6 meses previos.^{2,18,28}

El objetivo principal de la presente investigación fue determinar la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la avidéz de IgG en mujeres gestantes infectadas por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) para la detección temprana de CMV congénito en los recién nacidos. Participaron las pacientes que asistieron a control prenatal en la Unidad de Atención Integral del VIH "Dr. Carlos Mejía" del Hospital Roosevelt y los recién nacidos que nacieron en Gineco-Obstetricia del Hospital Roosevelt.

Se aplicó un muestreo no probabilístico, por conveniencia. Se recolectaron datos generales de cada paciente del expediente médico (Anexo 1), así como también información de los resultados de las serologías y estudios complementarios al momento de ser incluidas en el estudio. Se analizaron los resultados de las serologías IgG e IgM para CMV y según algoritmo establecido quienes cumplieron criterios también se obtuvo avidéz de IgG para CMV de las pacientes embarazadas que cumplieron criterios de inclusión.

De los recién nacidos hijos de madres VIH positivas incluidas en el presente estudio, se incluyó a 20 pacientes, a quienes se les recolectaron datos generales y resultados de laboratorios (Anexo 1).

Se evaluaron los resultados de anticuerpos IgG e IgM para CMV de todas las pacientes. El 85% de las pacientes presentaron anticuerpos IgG positivos para CMV, con una edad gestacional media de 16.7 semanas (9 – 32.5), el 15% restante no se logró tamizar anticuerpos IgG por falta de reactivo. El 90% de las pacientes presentaron anticuerpos IgM negativos para CMV, y el 10% restante no se tamizó por falta de reactivo. El 40% presentó avidéz de IgG para CMV alta, el 5% avidéz de IgG para CMV dudosa, 5% avidéz de IgG para CMV Baja y el otro 50% no se realizó por no cumplir criterios.

De los recién nacidos, el 80% de los pacientes tenían IgG positivas y al restante 20% no se le realizó por falta de reactivo. De los resultados de RT-PCR para CMV, el 100% tuvieron resultados negativos en orina y sangre.

En conclusión, la mayoría de las mujeres en edad fértil ya han estado en contacto con el virus antes del embarazo. Esto fue confirmado con la seroprevalencia de IgG del 100% en quienes fue posible realizarla, así mismo el test de avidéz de IgG que reportó avidéz alta en el 80% de las pacientes a las que se les realizó la prueba, correlacionado con la serología de IgM la cuál fue negativa. No se identificó ningún caso de CMV congénito, ni hallazgos clínicos y ecocardiográficos sugestivos, por lo que no fue posible determinar la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la avidéz de IgG en el presente estudio. Sin embargo, estas mujeres se encuentran en riesgo latente de reinfección o reactivación, principalmente por ser inmunosupresas. Por lo que es importante instituir rutinariamente el tamizaje serológico de anticuerpos IgM e IgG anti-CMV en las mujeres en edad fértil VIH positivas, para identificar la seroconversión y primoinfección, fuera del período gestacional idealmente, así como también la realización del test de avidéz de IgG para CMV en las pacientes que son tamizadas hasta el embarazo para la identificación de primoinfección, reinfección o reactivación. Es necesario realizar la evaluación y estudios diagnósticos al recién nacido para la identificación temprana y oportuna de CMV congénito.

Palabras clave: Citomegalovirus, primoinfección, reinfección, reactivación, citomegalovirus congénito, avidéz de IgG, VIH

I. INTRODUCCION

El Citomegalovirus (CMV) es un virus que pertenece a la familia Herpesviridae, y que se caracterizan por permanecer en reservorios del organismo como infección latente después de producida la infección primaria, y presenta reactivaciones en su mayoría asintomáticas a lo largo de la vida.¹

La infección por CMV es muy frecuente, se puede producir tras el primer contacto con el virus (primoinfección) o como reactivación del virus latente (recurrencia). Se transmite por distintas vías: a través de saliva, orina, lágrimas, sangre y leche materna. Necesita contacto directo para su transmisión y se destruye fácilmente con el calor, jabón, detergentes y desinfectantes. La transmisión vertical de la madre al feto se produce por vía transplacentaria.¹

Las cifras de seroprevalencia en la población general son variables en todo el mundo. Se desconoce la prevalencia en gestantes y en recién nacidos, así como el número de niños con secuelas atribuibles a la infección congénita. No obstante, se estima que la infección congénita por CMV afecta al 0,2-2,5% de los recién nacidos vivos. La primoinfección durante el embarazo ocurre en el 1-4% de las gestantes. El 40% de los fetos se afectará, siendo el 10% de estos sintomáticos al nacimiento. De los asintomáticos, el 13% desarrollarán secuelas permanentes.^{3,4}

En los pacientes infectados por el VIH con inmunosupresión avanzada, el CMV puede causar enfermedad diseminada o localizada de los órganos diana. En las mujeres embarazadas infectadas con el VIH más del 90% tienen anticuerpos frente al CMV, por lo que el riesgo de infección sintomática en el feto es bajo. Sin embargo, estudios recientes de los lactantes expuestos al VIH sugieren que las tasas de infección congénita por CMV puede ser alta, que van del 2% al 7%, con tasas más altas en los bebés nacidos de madres con CD4 <200 células / mm.⁷

El diagnóstico de infección durante el embarazo se basa en: la clínica, el análisis del riesgo epidemiológico, el resultado de los exámenes complementarios y los estudios serológicos. Las situaciones que justifican la solicitud de serología para CMV en el embarazo son

principalmente pacientes con hallazgos ecográficos fetales, hepatitis sin etiología, embarazadas con factores de riesgo principalmente VIH positivas.

En nuestro medio el cribado serológico sistemático no está estandarizado y lo más frecuente es la realización de una única serología en el control prenatal. Sin embargo, esto no es suficiente para descartar una probable infección materna por CMV, ya que esto depende del momento del embarazo en el que se realice el cribado serológico. La presencia de IgG positiva en ausencia de IgM es lo más frecuente, ya que entre el 40 y el 80% de las mujeres entre 20 y 40 años son inmunes².

En nuestro país no hay datos de la seroprevalencia para CMV en pacientes VIH. Tampoco se ha reportado el uso de la prueba de avidéz para identificar a los pacientes con infección primaria durante el embarazo en nuestro país. En 2006 un estudio con 274 embarazadas en el área de maternidad del Hospital Roosevelt, reporta 98 % de positividad para IgG y 7.6% de positividad para IgM, sin embargo, este dato no es concluyente para infección primaria.⁸

El objetivo del estudio fue la detección temprana de la infección congénita por CMV mediante la prueba de avidéz de inmunoglobulina G en madres VIH que asistían a control prenatal en la Unidad de Atención Integral del VIH "Dr. Carlos Mejía" del Hospital Roosevelt. Esto se realizó con la medición de anticuerpos (Ac) anti CMV inmunoglobulina M (IgM) e inmunoglobulina G (IgG) y la determinación de Avidéz de IgG anti-CMV en mujeres con IgM positiva, dando seguimiento a las pacientes hasta el parto y midiendo carga viral de CMV en los recién nacidos para detectar infección congénita. Se logró evidenciar que el 94.4% de la población estudiada presenta seroprevalencia para IgG de CMV. Lo que indica que la mayoría de las mujeres en edad fértil ya han estado en contacto con el virus antes del embarazo. Esto fue confirmado con el test de avidéz de IgG el cual reporto avidéz alta en el 80% de las pacientes a las que se les realizó la prueba y la serología de IgM la cuál fue negativa. Así como también que el 100% de los recién nacidos presentaron serologías IgG positivas e IgM negativas, y RT-PCR para CMV negativas. Sin embargo, estas mujeres se encuentran en riesgo latente de reinfección o reactivación, principalmente por ser inmunosupresas.

II. ANTECEDENTES

2.1 EPIDEMIOLOGIA

2.1.1 MUNDIAL

La infección por CMV tiene una alta prevalencia mundial, especialmente en países subdesarrollados, en los que el 90% de la población está infectada, frente al 60% estimado en los países desarrollados. En zonas con malas condiciones socioeconómicas, la mayoría de los niños se infectan antes de la pubertad. El hacinamiento y la falta de higiene favorecen la transmisión de CMV. En los países desarrollados, el 40% de los adolescentes son seropositivos, aumentando la prevalencia aproximadamente un 1% por año de vida.⁵

Al CMV se le considera un microorganismo oportunista, común entre individuos con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y con frecuencia produce enfermedad invasiva, principalmente los pacientes que presentan un conteo de linfocitos T CD4+ menor de 100 células/mm³, quienes tienen un alto riesgo de reactivación de los CMV.¹¹

Las cifras de seroprevalencia en la población general son variables en todo el mundo. Se desconoce la prevalencia en gestantes y en recién nacidos, así como el número de niños con secuelas atribuibles a la infección congénita. No obstante, se estima que la infección congénita por CMV afecta al 0,2-2,5% de los recién nacidos vivos. La primoinfección durante el embarazo ocurre en el 1-4% de las gestantes. El 40% de los fetos se afectará, de los cuales el 10% de serán sintomáticos al nacimiento. De los asintomáticos, el 13% desarrollarán secuelas permanentes, principalmente hipoacusia neurosensorial. En países desarrollados no se realiza el cribado serológico sistemático para CMV durante el embarazo debido a la ausencia de vacuna y tratamiento efectivos.^{3,4} En recién nacidos hijos de madre infectada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se ha demostrado una frecuencia de infección congénita por CMV del 4,6%.⁴

2.1.2 GUATEMALA

En nuestro país, en un estudio realizado en el año 2003, con 373 donadores del Banco de Sangre del hospital San Juan de Dios de la ciudad de Guatemala, se concluyó que

70 % fue positivo para CMV IgG, y dentro de ellos 21.7 % para CMV IgM, esto demuestra la alta prevalencia de anticuerpos contra CMV que existe en la población guatemalteca en general.⁸

En el año 2004 se realizó un estudio con mujeres gestantes en el servicio de consulta externa del hospital Roosevelt obteniendo un porcentaje de positividad de 98 % (269/274) para anticuerpos IgG contra CMV y de 7.6 % (7/92) para IgM.⁸

2.1.3 VIAS DE TRANSMISION

En individuos inmunocompetentes, la infección primaria suele ser asintomática, leve o causar un síndrome mononucleósico. Tras esta, el virus queda latente de por vida en monocitos y posiblemente también en otros órganos y tejidos. Se pueden producir infecciones recurrentes bien por reinfección con otra cepa o por reactivación de la cepa latente. CMV se excreta de múltiples sitios: orina, saliva, secreciones vaginales, semen y leche materna. La infección primaria se produce comúnmente por contacto directo con estos fluidos de una persona infectada. La transmisión puede ser vertical, de la madre al hijo en el embarazo o periparto, y horizontal, en el período perinatal o posnatal. En adultos inmunocompetentes, la excreción viral es intermitente e indefinida mientras que en inmunodeprimidos e infección congénita, perinatal o posnatal temprana es prolongada (incluso años) y constante.⁵

La infección congénita es sinónimo de transmisión intrauterina o transplacentaria. La transmisión intrauterina ocurre solo en un tercio de las embarazadas con primoinfección. Además, gestantes seropositivas pueden sufrir reinfecciones y reactivaciones; en ambos casos, la infección puede transmitirse al feto. En zonas con nivel socioeconómico bajo, debido a la alta seroprevalencia en las madres, es más probable que un feto se infecte de una madre con infección recurrente que con infección primaria. Sin embargo, esta última presenta un riesgo para el feto mucho mayor, por lo que la infección congénita por CMV es más frecuente en países ricos con un porcentaje mayor de madres seronegativas.⁵

El contagio se produce principalmente en la edad preescolar. Casi la mitad de los niños escolarizados en guarderías excretan CMV por orina y saliva durante al menos 2 años

de vida. Esto explica que el principal factor de riesgo para la embarazada sea el contacto directo con estos niños. Los condicionantes socioeconómicos adversos, la mayor paridad y edad en la gestación se encuentran entre los factores de riesgo para adquirir la infección por CMV. La transmisión intraútero se produce vía placentaria y está relacionada con la inmunidad materna, que no confiere protección absoluta. La tasa de transmisión aumenta en el transcurso del embarazo: 20-40% en el primer trimestre y 40-70% en el tercero. Sin embargo, los fetos expuestos en los 2 primeros trimestres tienen más probabilidad de presentar secuelas que los afectados en el último período de la gestación.³

En la infección perinatal la transmisión ocurre por contacto con secreciones genitales de la madre durante el parto o a través de la lactancia materna. La presencia de CMV en la leche materna constituye una ruta de transmisión por sí sola, ya que no se ha demostrado transmisión en niños de madres infectadas alimentados con leche de fórmula.⁵

2.2 ETIOLOGÍA

Citomegalovirus (CMV) es un parásito humano muy bien adaptado, por lo que la prevalencia de infección por CMV es muy elevada en la población general. En inmunodeprimidos, pacientes trasplantados, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o en infección congénita se comporta como un patógeno oportunista, causando enfermedad y secuelas graves e incluso la muerte. Las técnicas serológicas son útiles para el diagnóstico de infección primaria, fundamentalmente en mujeres gestantes y niños. Las técnicas moleculares cuantitativas están sustituyendo a la antigenemia y al cultivo celular han permitido determinar la resistencia a antivirales de una forma eficiente.

2.2.1 ASPECTOS VIROLOGICOS

CMV se aisló por primera vez en 1956, aunque la infección se había descrito anteriormente, a finales del siglo XIX, en tejidos fetales con inclusiones citomegálicas, que fueron atribuidas inicialmente a un protozoo. Taxonómicamente CMV pertenece a la familia Herpesviridae, subfamilia Betaherpesvirinae, género Cytomegalovirus, especie herpesvirus humano 5. La estructura del virión se compone de dentro a fuera de: la

nucleocápside con el ADN de doble cadena lineal contenido dentro una cápside proteica compuesta por 162 capsómeros dispuestos en una matriz típica icosapentahédrica, otra capa proteica denominada tegumento, que contiene fosfoproteínas y una envoltura lipídica en la que se insertan glucoproteínas virales que actúan como mediadores de la entrada del virus a la célula hospedadora. Es un virus sensible a los solventes orgánicos, pH ácido y luz UV. Se debe conservar a temperaturas inferiores a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ y preferentemente en nitrógeno líquido para preservar su viabilidad. Cuando se congela durante períodos prolongados a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, el virus pierde completamente su infectividad.⁵

Genoma. Estudios recientes usando técnicas de secuenciación masiva muestran una gran variabilidad genética de las cepas salvajes de CMV, incluso en un mismo individuo, tanto a nivel de nucleótidos como de aminoácidos, casi comparable a la variabilidad observada en virus ARN, aunque estas diferencias no permiten la caracterización del virus en diferentes serotipos.⁵

En la infección latente no se produce una nueva progenie de virus, ya que algunos genes están reprimidos probablemente para evadir la respuesta inmune. Periódicamente, CMV puede reactivarse y producir un nuevo ciclo.

Los fibroblastos humanos son las únicas células capaces de replicar CMV a títulos elevados. Este hecho contrasta con la preferencia de CMV por órganos de origen epitelial in vivo. La replicación de CMV in vivo es rápida, con un tiempo de generación de 1 día, mientras que in vitro las cepas salvajes crecen lentamente, ya que necesitan adaptarse. El tiempo medio para crecer en cultivo, para la mayoría de las cepas, es de 8 días (rango: 2-21 días).⁵

2.2.2 PATOGENESIS

Una carga viral elevada se ha relacionado con un mayor riesgo de enfermedad en todo tipo de pacientes. Por el contrario, la infección primaria es factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad en el embarazo y el paciente con transplante de órganos sólidos, pero no para VIH y transplante de precursores hematopoyéticos. Las vías de entrada de CMV suelen ser el epitelio genitourinario, el tracto digestivo superior y el tracto respiratorio, aunque en el feto el virus entra por vía hematogena. Los leucocitos y el

endotelio vascular parecen jugar un papel importante en la diseminación de CMV en el sujeto infectado. CMV permanece en estado latente en individuos inmunocompetentes. Tanto la inmunidad humoral como la celular y las células natural killer están implicadas en el control de la infección. Mientras que la primera parece prevenir la progresión a enfermedad, ya que reduce el grado de replicación viral, la mayor gravedad parece relacionarse más con afectación severa en la inmunidad celular.⁵

La infección por CMV induce la formación de anticuerpos específicos IgM, IgA e IgG, que aparecen casi a la vez que la excreción del virus por saliva y orina. Los anticuerpos tipo IgM pueden persistir durante 2-8 meses en situaciones normales, mientras que los IgA pueden ser detectables hasta 1 año después. En pacientes inmunodeprimidos, la producción de IgM puede no darse a valores detectables. Los anticuerpos tipo IgG también aparecen pronto tras la primoinfección, durante la que incrementa su título, declinando después y, habitualmente, perdurando de por vida. En la mujer gestante, la presencia de IgG previa al embarazo se correlaciona con un menor riesgo de transmisión al feto.⁵

La inmunidad celular, por otro lado, es crucial en el control de la infección por CMV. La adecuada respuesta inmune celular específica se ha asociado con un curso clínico favorable. En trasplantados y niños con infección congénita o perinatal, esta fracción de linfocitos está prácticamente ausente por un período de tiempo. La respuesta inmune celular específica se va recuperando con el tiempo coincidiendo con el cese de la viremia. Los diferentes síndromes asociados a CMV que se presentan principalmente en sujetos inmunodeprimidos no se deben de forma directa a la replicación del virus en el órgano afectado, sino a los factores solubles como citocinas producidas por el sistema inmune.

2.3 DIAGNOSTICO

2.3.1 PRENATAL

La primoinfección en la embarazada suele ser asintomática, aunque hasta en un 30% de los casos puede aparecer fiebre prolongada, un cuadro seudogripal o un síndrome mononucleósico con alteración de las pruebas de función hepática, linfocitosis y trombocitopenia. La infección fetal puede ocurrir durante todo el embarazo, si bien la

gravedad es mayor en el primer y el segundo trimestre y la posibilidad de transmisión es mayor en el tercer trimestre.²

La demostración de seroconversión es el método más fiable para el diagnóstico de infección primaria durante el embarazo. La presencia de IgG positiva en ausencia de IgM es el hallazgo más frecuente, ya que entre el 60 y el 80% de las mujeres entre 20 y 40 años son inmunes. Si la determinación se ha realizado en el primer trimestre, la embarazada no requiere más controles. Si la determinación se ha realizado en el segundo o en el tercer trimestre y no disponemos de controles previos, es conveniente valorar la avidéz de la IgG, ya que la IgM suele negativizarse en 3 o 4 meses.²⁸ Una baja avidéz indicaría una infección reciente, en los 3 a 6 meses previos a la determinación.^{2,18,28}

La presencia de anticuerpos IgM y anticuerpos IgG de alta avidéz indica que han transcurrido al menos 3 meses desde la infección o, con menos frecuencia, que nos encontramos ante una reactivación o una reinfección viral.^{2,18,28}

Es recomendable realizar el cribado serológico a las gestantes VIH, no solo con el objetivo de diagnosticar la primoinfección, si no también considerando el elevado riesgo de reactivación de CMV descrito en este tipo de pacientes.

El diagnóstico de infección fetal debe realizarse mediante amniocentesis a partir de la semana 21 de gestación, ya que el feto comienza a excretar orina al líquido amniótico a partir de la semana 18. 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. El mejor método diagnóstico es la PCR, que presenta una excelente sensibilidad (90 – 98%) y especificidad (92 – 98%), por lo que un resultado positivo prácticamente confirma la infección fetal, mientras que un resultado negativo la hace muy improbable. Sin embargo la amniocentesis es un procedimiento invasivo que no se realiza en todos los países, y en las pacientes con algún tipo de inmunosupresión, en especial VIH no está indicado.²

Tras el diagnóstico de una infección fetal, se debe intentar predecir el riesgo de infección sintomática al nacimiento. Los hallazgos ecográficos indicativos de infección congénita son la presencia de oligohidramnios o polihidramnios, el hidrops fetal, el retraso del crecimiento intrauterino, la hepatoesplenomegalia, las calcificaciones intrahepáticas, el aumento de la ecogenicidad intestinal, la microcefalia, la dilatación ventricular, la atrofia cortical y las calcificaciones intracraneales. El grosor placentario suele estar aumentado, y algunos autores han atribuido muchos de los hallazgos clínicos en el recién nacido a un síndrome de disfunción placentaria. La realización de resonancia magnética fetal aumenta la sensibilidad y la especificidad del diagnóstico ecográfico y es especialmente útil para detectar la presencia de polimicrogiria, hipoplasia cerebelosa o alteraciones en la sustancia blanca. Sin embargo, sólo una tercera parte de los niños con infección sintomática presenta hallazgos en las pruebas de imagen durante el embarazo.²

2.3.2 RECIÉN NACIDO

El diagnóstico en el recién nacido se realiza mediante el aislamiento del virus o la identificación del genoma viral mediante PCR en muestras de orina, sangre, saliva o líquido cefalorraquídeo, dentro de las 2 primeras semanas de vida, debido a que a partir de este momento, ya no permite distinguir la infección congénita de la adquirida, ya que la excreción viral en ambos casos es muy prolongada. También es diagnóstica la detección de antigenemia o de anticuerpos IgM frente al CMV, aunque la sensibilidad es inferior (el 30-40% y el 70%, respectivamente), y su negatividad no invalida el diagnóstico. Además, la IgM puede tener falsos positivos, por lo que siempre debe confirmarse mediante cultivo o PCR.²

El cultivo viral convencional es muy poco utilizado porque los resultados pueden demorarse 2 semanas. La detección del virus en orina mediante el cultivo en shell vial es el método diagnóstico más utilizado por su rapidez (24h) y alta especificidad. Sin embargo, la sensibilidad es algo más baja (94%), por lo que, ante la sospecha clínica, debe repetirse una segunda muestra o realizar una PCR en orina. La PCR en sangre también tiene buena sensibilidad, aunque la carga viral puede ser muy baja en pacientes asintomáticos o poco sintomáticos. Las PCR en saliva, y especialmente en LCR, tienen una sensibilidad más baja y no deben ser las únicas herramientas en el diagnóstico.²

La infección sintomática puede cursar con hepatoesplenomegalia, ictericia, exantema petequial y afectación del sistema nervioso central (SNC). Muy característico, aunque poco frecuente, es la aparición de focos de eritropoyesis extramedular a nivel subdérmico, que da lugar a una erupción papular purpúrica con lesiones entre 2-10mm de diámetro distribuidas por toda la superficie corporal (blueberry muffin baby). La afectación del SNC aparece en alrededor del 50% de los niños con infección sintomática y puede cursar con microcefalia, convulsiones, hipoacusia neurosensorial, coriorretinitis, hipotonía, letargia, hiperproteínorraquia (4120mg/dl) y alteración en las pruebas de imagen, especialmente ventriculomegalia, alteraciones de la migración neuronal, vasculopatía de las arterias talamoestriadas o calcificaciones periventriculares.²

Debe realizarse cribado sistemático del CMV en orina a los recién nacidos hijos de madre infectada por VIH, ya que presentan una alta prevalencia de infección congénita debido a la frecuente reactivación del CMV en la madre secundario a su inmunocompromiso. No existe en la literatura mucha información acerca de la prevalencia de CMV congénito en hijos de gestantes VIH, sin embargo si sabemos que el riesgo es alto.

2.4 TRATAMIENTO

El tratamiento antiviral en la mujer gestante no se recomienda para prevenir la infección fetal durante el embarazo, ya que los antivirales con actividad frente al CMV tienen efectos teratógenos en animales.

En el recién nacido con infección congénita sintomática por CMV, el ganciclovir se ha utilizado en un intento de disminuir sus secuelas.² Todos los neonatos con infección sintomática y afectación del SNC deben recibir tratamiento antiviral para prevenir el desarrollo de hipoacusia progresiva. El tratamiento también debe prescribirse en neonatos sintomáticos sin afectación del SNC con deterioro multisistémico o riesgo vital y es recomendable en recién nacidos con formas leves o monosintomáticas, ya que su riesgo de hipoacusia parece similar al de los niños con afectación neurológica. El único tratamiento que ha demostrado eficacia preventiva ganciclovir intravenoso (12mg/kg/día en 2 dosis diarias durante 6 semanas). Sin embargo, este fármaco tiene el inconveniente

de una hospitalización y un acceso venoso prolongados. El valganciclovir es una buena alternativa, facilita el tratamiento ambulatorio y obvia los problemas derivados del catéter venoso, sin embargo en nuestro medio no contamos con el acceso a este fármaco y por lo tanto el tratamiento debe ser completado con ganciclovir. La recomendación en el último consenso de la Sociedad Española de Infectología, es comenzar tratamiento con ganciclovir intravenoso y cambiar a valganciclovir oral una vez que se obtenga el uso compasivo y siempre que el niño tenga una adecuada tolerancia oral, con una duración de 6 meses para pacientes con afectación neurológica o gravemente sintomáticos, por el riesgo de desarrollo de sordera a largo plazo con tratamientos cortos. La principal toxicidad del tratamiento es la neutropenia, por lo que deben realizarse hemogramas semanales durante el primer mes y hemogramas quincenales hasta el final del tratamiento.²

III. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL:

Determinar la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la avidéz de anticuerpos inmunoglobulina G en gestantes VIH positivas para la detección temprana de citomegalovirus congénito, en la en la Clínica de Gineco-Obstetricia de la Unidad de Atención Integral del VIH "Dr. Carlos Mejía" del Hospital Roosevelt, durante el período comprendido de febrero a octubre de 2017

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

3.2.1 Determinar la incidencia de primoinfección por citomegalovirus en mujeres VIH positivas en período de gestación

3.2.2 Establecer la incidencia de infección congénita por citomegalovirus en los recién nacidos hijos de madres VIH positivas

3.2.3 Determinar sensibilidad y especificidad de la avidéz de anticuerpos de inmunoglobulina G en la detección temprana de CMV congénito

3.2.4 Comparar el desempeño de pruebas serológicas convencionales con la avidéz de inmunoglobulina G

3.2.5 Determinar las características clínicas de los recién nacidos con sospecha de citomegalovirus congénito hijos de madres VIH positivas

IV. MATERIAL Y METODOS

4.1 POBLACION:

Pacientes embarazadas VIH positivas que asistieron a control prenatal en la Clínica de Gineco-Obstetricia de la Unidad de Atención Integral del VIH "Dr. Carlos Mejía" del Hospital Roosevelt y que cumplieron criterios de inclusión.

Pacientes recién nacidos hijos de mujeres embarazadas VIH positivas que nacieron en el Hospital Roosevelt y que cumplieron criterios de inclusión.

4.2 MUESTRA:

Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia, ya que este tipo de muestreo permite elegir a los sujetos de estudio en base a características comunes entre los sujetos de estudio tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión para mayor validez del estudio. Se tomó el total de pacientes recién nacidos hijos de mujeres VIH positivas en seguimiento en la Unidad de Atención Integral del VIH "Dr. Carlos Mejía" del Hospital Roosevelt, que se atendieron en Obstetricia del Hospital Roosevelt.

4.3 DISEÑO:

Estudio analítico, prospectivo de cohorte.

4.4 CRITERIOS DE INCLUSION:

- Pacientes hijos de mujeres VIH positivas menores de 14 días
- Pacientes en seguimiento en la Unidad de Atención Integral de VIH "Carlos Mejía" del Hospital Roosevelt
- Pacientes femeninos y masculinos.
- Pacientes que nacieron en Obstetricia del Hospital Roosevelt

4.5 VARIABLES:

- Aidez de Inmunoglobulina G anti CMV
- Anticuerpos anti CMV
- Reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa para CMV
- Manifestaciones clínicas en el recién nacido con CMV congénito

- Características del recién nacido con CMV congénito al nacimiento
- Características demográficas de la madre VIH

4.7 OPERALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	UNIDAD DE MEDICION
Avidez de Inmunoglobulina G anti CMV (Test de avidez)	Determinación de la afinidad funcional de unión de los anticuerpos IgG anti-CMV en respuesta a la infección	Dato obtenido mediante: Inmunoensayo electroquimioluminiscencia de Infección menor a 3 meses: <ul style="list-style-type: none"> • Avidez < 45% Infección mayor a 3 meses: <ul style="list-style-type: none"> • Avidez > 55% Indeterminado: <ul style="list-style-type: none"> • 45% – 54.9% 	Cualitativa	Nominal	Positivo Negativo
Pruebas serológicas de anticuerpos anti CMV	Determinación de la presencia de anticuerpos IgG e IgM anti CMV	Dato obtenido mediante: Exposición pasada: <ul style="list-style-type: none"> • IgG positiva • IgM negativa Infección Primaria: <ul style="list-style-type: none"> • IgG negativa • IgM positiva No exposición <ul style="list-style-type: none"> • IgG negativa • IgM negativa 	Cualitativa	Nominal	Positiva Negativa
Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativa para CMV	Determinación de material genético viral	Dato obtenido a través de pruebas: <ul style="list-style-type: none"> • PCR en tiempo real • Carga viral > 10x5 copias /ml 	Cuantitativa	Razón	Positivo Negativo

Manifestaciones clínicas del recién nacido con CMV congénito	Hallazgos físicos del recién nacido al momento del nacimiento	Microcefalia: perímetro cefálico debajo de 3 DS, para la media de edad, sexo y edad gestacional <u>Hepatoesplenomegalia:</u> definida como 3 cm debajo del reborde costal derecho <u>Ictericia:</u> definido como la pigmentación amarilla de mucosas y piel <u>Afectación del sistema nervioso central (SNC):</u> hallazgos en líquido cefalorraquídeo: hiperproteínorraquia ($\geq 120\text{mg/dl}$) carga viral > 10x5xcopias /ml	Cualitativa	Ordinal	Presentes Ausentes
Características del recién nacido con CMV congénito al nacimiento	Elementos, atributos o aspectos diferentes en las personas.	<u>Edad gestacional al nacimiento:</u> dato en semanas obtenido del expediente clínico de los recién nacidos con CMV congénito <u>Peso al nacer:</u> dato en kilogramos obtenido del expediente clínico de los recién nacidos con CMV congénito <u>Género sexual:</u> dato obtenido según características biológicas de los recién nacidos con CMV congénito Masculino Femenino	Cuantitativo	Razón	Término Pretérmino Posttérmino
Características demográficas de la madre VIH	Elementos, atributos o aspectos	<u>Edad:</u> dato en años, obtenido del expediente clínico de las pacientes madres VIH	Cuantitativa	Razón	Normal Bajo Grande
			Cualitativo	Nominal	Masculino Femenino
			Cuantitativa	Razón	15 – 19 años 20 – 24 años 24 – 30 años

	<p>demográficos que toman valores diferentes en las personas.</p>	<p><u>Procedencia:</u> dato obtenido del expediente clínico según zona, Aldea, Departamento, de las pacientes madres VIH</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Ordinal</p>	<p>31 – 39 años Urbano Rural</p>
--	---	--	--------------------	----------------	--

4.8 INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

(Ver Anexos)

4.9 RECOLECCIÓN DE DATOS:

4.9.1 TECNICA

Se identificaron las pacientes embarazadas VIH positivas, que asistieron a control prenatal en la Clínica de Obstetricia de la Unidad de Atención Integral del VIH "Dr. Carlos Mejía" del Hospital Roosevelt, de febrero a octubre de 2017. Se procedió a evaluación del expediente clínico, para obtención de datos y llenado de boleta de recolección de datos. Posteriormente se identificaron a los recién nacidos hijos en sus primeras 24 horas de vida, a quienes se les realizó evaluación clínica y de expediente para llenado de boleta de recolección de datos.

4.10 PROCEDIMIENTOS

4.10.1 Se realizó el proceso de solicitud para realización del trabajo de campo a las autoridades correspondientes

4.10.2 Se procedió a identificar a las pacientes en consulta externa de obstetricia de la Unidad de Atención Integral del VIH "Dr. Carlos Mejía" del Hospital Roosevelt, con seguimiento longitudinal con realización de pruebas serológicas

4.10.3 Se procedió a identificar a los recién nacidos hijos de madre VIH positivas, a quienes se les realizó evaluación física, pruebas serológicas y de biología molecular

4.10.4 Se realizó llenado de boleta de recolección de datos correspondiente según criterios de inclusión

4.10.5 Se implementó una base de datos electrónica en el programa Excel®, para su posterior análisis

4.11 INSTRUMENTO

La boleta de recolección de datos consistió en las siguientes secciones:

4.11.1 Primera sección: Número de boleta y número de expediente

4.11.2 Segunda sección: Datos generales maternos

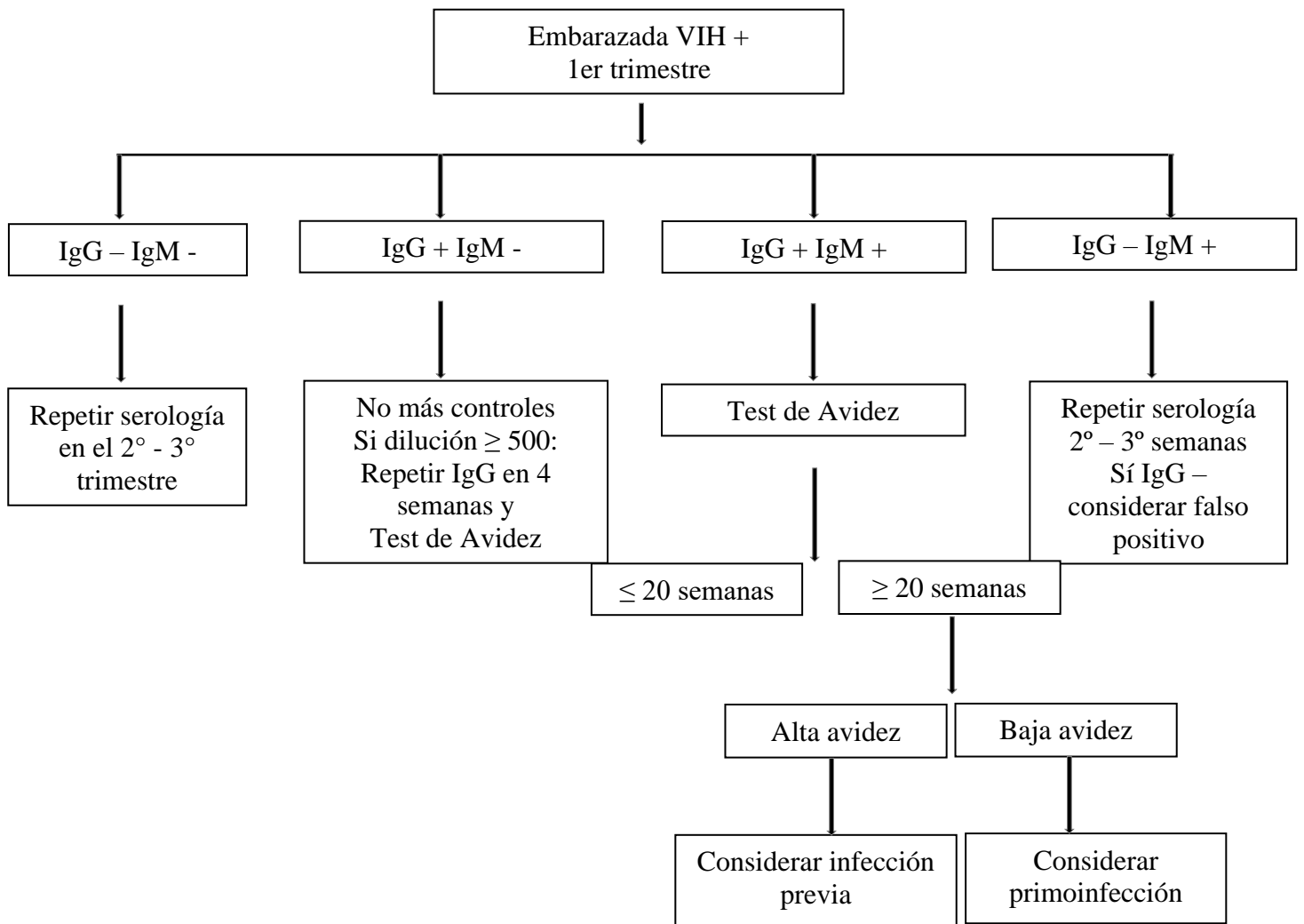
- 4.11.3 Tercera sección: Resultado de pruebas serológicas maternas y hallazgos ecográficos prenatales
- 4.11.4 Cuarta sección: Datos generales del recién nacido
- 4.11.5 Quinta sección: Resultado de pruebas serológicas del recién nacido y resultados de pruebas moleculares del recién nacido
- 4.11.6 Sexta sección: Hallazgos al examen físicos del recién nacido

4.12 PROCESAMIENTO Y ANALISIS DE DATOS

4.12.1 METODOS DE LABORATORIO

Maternos:

Se realizó un abordaje de las pacientes embarazadas VIH que asistieron a la consulta externa de la Clínica de Obstetricia de la Unidad de Atención Integral del VIH "Dr. Carlos Mejía" del Hospital Roosevelt, durante su control prenatal, inicialmente se realizó un test serológico convencional, con el cual se midió la presencia de anticuerpos (AC) anti CMV Inmunoglobulina M (IgM) e Inmunoglobulina G (IgG); evidenciando así si la paciente había estado expuesta a este virus al obtener una IgG positiva. Sin embargo, si se presentaba una IgM positiva no se puede asegurar que la infección sea reciente debido a que la IgM puede permanecer positiva por hasta 4 meses después de la primoinfección. Por lo tanto a estas pacientes se les realizó una prueba de avidéz (fuerza de unión del antígeno por el anticuerpo). El test de avidéz de IgG anti-CMV determina la afinidad funcional de unión de los anticuerpos IgG anti-CMV en respuesta a la infección. Los anticuerpos producidos durante la respuesta primaria tienen menor avidéz por el antígeno que aquellos producidos durante la respuesta no primaria o en una fase más tardía de la infección. (28) A este grupo de pacientes con sospecha de primoinfección por CMV, se realizó una carga viral para CMV en orina. A continuación, se presenta un esquema del abordaje que se dió a las pacientes embarazadas VIH para la determinación de infección por CMV:



Se utilizó un analizador automático Elecsys, mediante un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (electrochemiluminescence immunoassay) “ECLIA”, para la determinación cualitativa de la avidéz de las inmunoglobulinas G específicas del citomegalovirus en suero y plasma.²⁸ El ensayo Elecsys reporta una sensibilidad del 90-97%, con una especificidad que van desde 89 hasta 100%.³⁰

Los resultados, se interpretaron de la siguiente manera:

< 45.0 Av%	baja avidéz
45.0 – 54.9 Av%	resultado dudoso
≥ 55.0 Av%	alta avidéz

En los casos que se detectó baja avidéz se consideró que la infección por CMV fue reciente (menos de 3 meses) y para el estudio se consideró POSITIVO para riesgo del recién nacido de infección congénita por CMV. En los casos que se detectó alta avidéz se consideró que la infección fue no primaria (más de 3 meses) y se consideró NEGATIVO para riesgo del recién nacido de infección congénita por CMV. En los resultados que fueron dudosos, se repitió.

Recién Nacido:

Se hizo un abordaje a todos los recién nacidos hijos de madre VIH positivos que nacieron en el Hospital Roosevelt, mientras permanecían en observación y cuidados básicos intrahospitalarios. A las 24 horas de vida se realizó tamizaje para infección congénita por CMV a todos los recién nacidos, independientemente del resultado de avidéz de IgG. Se realizó examen físico, hematología, test serológico para CMV (IgG e IgM), PCR cuantitativa sérica y en orina, se valoró PCR cuantitativa en LCR a los pacientes con sospecha de afección al sistema nervioso central. A los pacientes con CMV congénito serían derivados al servicio de neonatología para su abordaje médico y terapéutico.

4.11 PROCEDIMIENTOS DE ANALISIS DE INFORMACIÓN:

4.11.1 PLANES ESTADÍSTICOS

- Se utilizaron tablas de contingencia con cálculos de frecuencia y porcentaje

- Se realizó un análisis descriptivo de los datos obtenidos

4.11.2 BASE DE DATOS

- Se implementó una base de datos electrónica en el programa Excel®, para su análisis

V. RESULTADOS

Tabla No. 1

PORCENTAJE DE POSITIVIDAD DE ANTICUERPOS IGG PARA CMV EN
PACIENTES EMBARAZADAS VIH POSITIVAS, FEBRERO A OCTUBRE DE 2017

CMV IgG		
	Número	Porcentaje
Positivo	17	85%
Negativo	0	0%
No realizado	3	15%
Total	20	100%

Fuente: Expediente clínico

Tabla No. 2

PORCENTAJE DE POSITIVIDAD DE ANTICUERPOS IGM PARA CMV EN
PACIENTES EMBARAZADAS VIH POSITIVAS, FEBRERO A OCTUBRE DE 2017

CMV IgM		
	Número	Porcentaje
Positivo	0	0 %
Negativo	18	90%
No realizado	2	10%
Total	20	100%

Fuente: Expediente clínico

Tabla No. 3

PORCENTAJE DE AVIDEZ DE ANTICUERPOS IGG PARA CMV EN PACIENTES
EMBARAZADAS VIH POSITIVAS, FEBRERO A OCTUBRE DE 2017

Avidez de IgG para CMV		
	Número	Porcentaje
Alta	8	40%
Baja	1	5%
Dudoso	1	5%

No realizado	10	50%
Total	20	100%

Fuente: Expediente clínico

Tabla No. 4
DISTRIBUCION POR EDAD DE PACIENTES EMBARAZADAS VIH POSITIVAS,
FEBRERO A OCTUBRE DE 2017

Edad (años)	Número	Porcentaje
19 – 22	2	10%
23 – 26	6	30%
27 – 30	4	20%
31 – 34	2	10%
35 – 38	3	15%
39 – 42	2	10%
43 – 46	1	5%
Total	20	100%

Fuente: Expediente clínico

Tabla No. 5
DISTRIBUCION POR PROCEDENCIA DE PACIENTES EMBARAZADAS VIH
POSITIVAS, FEBRERO A OCTUBRE DE 2017

DEPARTAMENTO	Número	Porcentaje
Guatemala	7	35%
Escuintla	6	30%
Chimaltenango	2	10%
Chiquimula	1	5%
Quiche	1	5%
Alta Verapaz	1	5%
San Marcos	1	5%
Suchitepéquez	1	5%
Total	20	100%

Fuente: Expediente clínico

Tabla No. 6

DISTRIBUCION POR SEXO DE RECIEN NACIDOS HIJOS DE MUJERES VIH POSITIVAS, MATERNIDAD DEL HOSPITAL ROOSEVELT, FEBRERO A OCTUBRE DE 2017

Sexo	Número	Porcentaje
Masculino	11	55%
Femenino	9	45%
Total	20	100%

Fuente: Expediente clínico

Tabla No. 7

PORCENTAJE DE POSITIVIDAD DE ANTICUERPOS IGG PARA CMV DE RECIEN NACIDOS HIJOS DE MUJERES VIH POSITIVAS, FEBRERO A OCTUBRE DE 2017

CMV IgG		
	Número	Porcentaje
Positivo	16	80%
Negativo	0	0%
No realizado	4	20%
Total	20	100%

Fuente: Expediente clínico

Tabla No. 8

PORCENTAJE DE POSITIVIDAD DE ANTICUERPOS IGM PARA CMV EN RECIEN NACIDOS HIJOS DE MUJERES VIH POSITIVAS, FEBRERO A OCTUBRE DE 2017

CMV IgM		
	Número	Porcentaje
Positivo	0	0%
Negativo	20	100%
Total	20	100%

Fuente: Expediente clínico

VI. DISCUSION Y ANALISIS

La infección por CMV a nivel mundial, tiene mayor prevalencia en países no industrializados como Guatemala, debido a que las condiciones socioeconómicas y culturales predisponen a una exposición más temprana de los niños. Sin embargo, fuera de la infección congénita, esta infección no produce mayores complicaciones en los pacientes inmunocompetentes. Pero en los pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y otras condiciones relacionadas a inmunodeficiencia, el CMV es considerado una infección oportunista que puede llegar a producir enfermedad invasiva.

No obstante, la infección congénita por CMV en mujeres embarazadas puede dar lugar a la infección congénita causando secuelas importantes en los recién nacidos. En la mujer gestante con infección por VIH el riesgo se duplica, asociado a la probabilidad de reactivación o reinfección por un serotipo diferente principalmente en inmunosupresión severa.

En la presente investigación realizada en el Hospital Roosevelt, donde se evaluaron los expedientes de pacientes embarazadas VIH positivas que asistían a control prenatal en la Clínica de Obstetricia de la Unidad de Atención Integral de VIH "Dr. Carlos Mejía", durante el período de febrero a octubre de 2017, se determinó que la seroprevalencia de anticuerpos IgG para CMV en las mujeres embarazadas VIH positivas fue del 85%, lo que refleja la exposición previa a CMV en las pacientes incluidas en este estudio. Lo cual se correlaciona con la exposición temprana en países con recursos limitados. Por lo tanto, el riesgo de primoinfección en el embarazo y de infección congénita disminuye, por la exposición más temprana, sin embargo, la reinfección y reactivaciones podría ser una carga importante de infección congénita debido a la alta seroprevalencia de IgG en estas mujeres.

De las pacientes que se incluyeron, ninguna cumplió criterios serológicos para realización de Avidéz de IgG para CMV, sin embargo, de las pacientes a las que les realizaron a pesar de que no había indicación serológica, hubo una correlación con los resultados de

anticuerpos IgG e IgM. Debido a que una IgM positiva no puede asegurar que la infección sea reciente, ya que la IgM puede permanecer positiva por hasta 4 meses después de la primoinfección. Por lo tanto, una prueba de avidéz (fuerza de unión del antígeno por el anticuerpo) de IgG anti-CMV determina la afinidad funcional de unión de los anticuerpos IgG anti-CMV en respuesta a la infección.

En los recién nacidos el diagnóstico de CMV congénito se realiza mediante el aislamiento del virus o la identificación del genoma viral mediante PCR en muestras de orina, sangre, saliva o líquido cefalorraquídeo, dentro de las 2 primeras semanas de vida, debido a que, a partir de este momento, ya no permite distinguir la infección congénita de la adquirida, ya que la excreción viral en ambos casos es muy prolongada. La detección de antigenemia o de anticuerpos IgM frente al CMV en los recién nacidos, tienen el inconveniente de baja sensibilidad, y su negatividad no invalida el diagnóstico. De los recién nacidos a quienes se le tamizó al nacimiento, el 100% de los que se realizó IgM fueron negativas, correlacionado con los resultados de RT-PCR para CMV en sangre y orina que fueron no detectable. Ninguno de los recién nacidos cumplió criterios para realizar RT-PCR de CMV en líquido cefalorraquídeo.

6.1 CONCLUSIONES

- 6.1.1 La sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la Avidéz de IgG para CMV no se pudo determinar debido a que ninguno de los sujetos de estudio presentó criterios para realizar esta prueba.
- 6.1.2 La incidencia de primoinfección por citomegalovirus en mujeres VIH positivas en período de gestación fue de cero casos.
- 6.1.3 La incidencia de infección congénita por citomegalovirus en los recién nacidos hijos de madres VIH positivas fue de cero casos.
- 6.1.4 La sensibilidad y especificidad de la avidéz de anticuerpos de inmunoglobulina G en la detección temprana de CMV congénito no fue posible determinarse debido a que no encontraron casos de primoinfección en las embarazadas, y de recién nacidos infectados.
- 6.1.5 El desempeño de pruebas serológicas convencionales comparadas con la avidéz de inmunoglobulina G no fue posible determinarla, debido a que ninguna de las embarazadas cumplió criterios para realización de esta prueba.
- 6.1.6 De los recién nacidos hijos de mujeres VIH positivas, no se encontraron hallazgos clínicos sugestivos de CMV congénito.

6.2 RECOMENDACIONES

- 6.1.7 Instituir rutinariamente el tamizaje serológico de anticuerpos IgM e IgG en las mujeres en edad fértil VIH positivas, para identificar la seroconversión y primoinfección, fuera del período gestacional.
- 6.1.8 Realizar un seguimiento serológico para CMV de anticuerpos IgG e IgM en cada trimestre del embarazo en las pacientes con IgG negativas al inicio de la gestación, para identificar la seroconversión y primoinfección.
- 6.1.9 Realizar prueba de Aidez de IgG a las pacientes con IgM positiva e IgG positiva, para identificar las pacientes con primoinfección durante la gestación.
- 6.1.10 Instituir la aplicación del algoritmo interno establecido para el tamizaje de CMV en las mujeres VIH positivas en período de gestación que acuden a la Clínica de Obstetricia de la Unidad de Atención Integral del VIH "Dr. Carlos Mejía" del Hospital Roosevelt
- 6.1.11 Realizar tamizaje serológico de anticuerpos IgG e IgM a los recién nacidos hijos de mujeres VIH positivas que no fueron tamizadas en el embarazo.
- 6.1.12 Realizar RT-PCR para CMV, a los recién nacidos hijos de mujeres VIH positivas con Aidez de IgG baja, para la detección de CMV congénito y a los niños que presenten IgM positiva
- 6.1.13 Dar continuidad al presente estudio, con lo cual se obtendría una población mayor que permita un análisis estadístico.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Remington & Kein. Infectious disease of the fetus and newborn infant. 6 ed. Stanford: Saunders; 2006
2. Halwachs-Bauman G. Congenital citomegalovirus infection: epidemiology, diagnosis and therapy. Springer: GmbH; 2011
3. F. Baquero-Artiago. Consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre diagnóstico y tratamiento de la infección congénita por citomegalovirus. AEP [en línea]. 2009 [citado 10 Mar 2016] 71 (6): 481-590. Disponible en: <http://www.elsevier.es/anpediatr>
4. Collados Navas R., Casado Garcia J. Infección congénita por citomegalovirus: la gran desconocida. AEP [en línea] 2011 [citado 10 Mar 2016] 37 (10): 523-588. Disponible en: <http://www.elsevier.es/sermegen>
5. Fernando Baquero-Artigao. Citomegalovirus congénito: ¿es necesario un cribado serológico durante el embarazo? Enferm Infecc Microbiol Clin [en línea]. Madrid: Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; 2010 [citado 10 Mar 2016] 28 (6): 333-406. Disponible en: <http://www.elsevier.es/eimc>
6. Sanbonmatsu Gamez S., Perez Ruiz M. y Navas Marí J. Infección por citomegalovirus humano. Enferm Infecc Microbiol Clin [en línea] 2014 [citado 10 Mar 2016] 32 (1): 1-56. Disponible en: <http://www.elsevier.es/eimic>
7. Alarcón Allen A. y Banquero-Artigo F. Revisión y recomendaciones sobre la prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección posnatal por citomegalovirus. An Pediatr [en línea] 2010 [citado 02 Mar 2016] 74 (1): 52.e1-52.e13. Disponible en: <http://www.elsevier.es/anpediatr>
8. Nuñez-Ramos y Becerril-Jesus. Diagnóstico precoz de la infección congénita por citomegalovirus: oportunidades perdidas. Enferm Infecc Microbiol Clin [en línea] 2012 [citado 10 Mar 2016] 31 (2): 65-126. Disponible en: <http://www.elsevier.es/eimic>

9. Lucero Morales, Ana Cecilia. Porcentaje de positividad de la infección por citomegalovirus en mujeres embarazadas que asisten a la maternidad del Hospital Roosevelt; [tesis Química Bióloga]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia; 2006 [citado 04 Mar 2016]. Disponible en: http://www.biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06_2441pdf
10. Association of the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents; Centers for Disease Control and Prevention 2015
11. Conne L González-García, MSP. Seroprevalence and detection of primary infection by cytomegalovirus with IgG avidity test during the first quarter of pregnancy. Salud Publica Mex [en línea] 2014 [citado 02 Mar 2016] 56 (6): 619-624 Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/scielo.php>
12. Valdez Cabrera F., Fonseca Gómez C. Infección por citomegalovirus en pacientes VIH/SIDA. Rev Cub de Hematol Inm y Hem [en línea] 2015 [citado 08 Mar 2016] 31 (2): 113-126. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article>
13. Santos Luna F., Carratalá Jordi. Tratamiento de la enfermedad por citomegalovirus. Enferm Infecc Microbiol Clin [en línea] 2011 [citado 02 Mar 2016] 29 (6): 65-69 Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28>
14. García-Bermejo I., Orly-Machon F. Diagnostico Serológico de las infecciones congénitas y algoritmos para mejorar la eficacia diagnóstica. Enferm Infecc Microbiol Clin [en línea] 2015 [citado 20 de Mar 2016] 33 (52): 1-46. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-pdf>
15. Instituto Mexicano de Seguridad Social. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección por citomegalovirus en la edad pediátrica. GPC [en línea] 2012 [citado 10 de Mar 2016] Disponible en: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/IMSS-610-13/RR.pdf>

16. Revello MG, Lazzarotto T, Guerra B, et al. A randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus. *N Engl J Med* [en línea] 2014 [citado 22 de Mar de 2016] 370:1326-16. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24693891>.
17. Maiques V, Garcia-Tejedor A. HIV detection in amniotic fluid samples. Amniocentesis can be performed in HIV pregnant women? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [en línea] 2003 [citado 22 de Mar de 2016] 108 (2): 137-141. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12781400>.
18. Duryea EL, Sanchez PJ, Sheffield JS, et al. Maternal human immunodeficiency virus infection and congenital transmission of cytomegalovirus. *Pediatr Infect Dis J*. [en línea] 2010 [citado 22 de Mar de 2016] 29 (10): 915-918. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20431424>.
19. Leruez-Ville, M.; Ville, Y; Cytomegalovirus Infection In Pregnancy. *Presse Med* [en línea] 2014 [citado 22 de Mar de 2016] 43 (6): 683–690 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24791602>
20. Eva Karltorp, Ulrika Löfkvist. Impaired balance and neurodevelopmental disabilities among children with congenital cytomegalovirus infection. *Acta Paediatr* [en línea] 2014 [citado 28 de Mar de 2016] 103 (11): 1165-1173. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25039817>
21. F. Boteta,b, J. Figueras Aloyb. Cribado universal de infección por citomegalovirus en prematuros de menos de 1.500 g. *An Paediatr* [en línea] 2014 [citado 18 de Mar de 2016] 81 (4): 203-272. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-cribado-universal-infeccion-por-citomegalovirus-articulo-S1695403314000368>
22. Marcelo Rodríguez G., Guido Juárez de León. Infección congénita por citomegalovirus: nuevos aspectos terapéuticos. *Rev Chil Obstet Ginecol* [en línea] 2008 [citado 18 de Mar de 2016] 73 (6): 402-405 Disponible en:

https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262008000600009

23. Eveline P de Jong, Ann C T M Vossen. How to use... neonatal TORCH testing. Arch Dis Child Educ Pract [en línea] 2013 [citado 10 de Mar de 2016] 98 (3): 93-98 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23470252>
24. RS Gandhi, JR Fernandez-Alvarez, H Rabe. Management of congenital cytomegalovirus infection: an evidence-based approach. Acta Pediatr [en línea] 2010 [citado 10 de Abr de 2016] 99 (4): 509-515 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20050828>
25. Ivanov I, Kaleva N. Blood viral load in the management of congenital cytomegalovirus infection; Acta Pediatr [en línea] 2010 [citado 10 de Abr de 2016] 99 (10): 1444-5 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20353505>
26. Kristen M. Turner, Henry C. Le.; Incidence and Impact of CMV Infection in Very Low Birth Weight Infants. Pediatrics [en línea] 2014 [citado 2 de Abr de 2016] 133 (3): e609-15 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24488749>
27. Scott, G.M., Shand Hamilton S.T. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy: a review of prevalence, clinical features, diagnosis and prevention. Aust N Z J Obstet Gynaecol. [en línea] 2016 [citado 22 de Abr de 2016] 56 (1): 9-18 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26391432>
28. Brendan Sorichetti, BSc, Oran Goshen, MD. Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection Is Underdiagnosed in British Columbia. J Pediatr [en línea] 2016 [citado 22 de Abr de 2016] 169: 316-7 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26597435>
29. Roche.com, Inmunoensayo para la determinación cualitativa de la avidéz de CMV IgG [en línea] Diagnostics:Roche; 2014 [citado 12 de Mar de 2016] Disponible en: www.roche.com

30. Angela M. Caliendo. The Long Road Toward Standardization of Viral Load Testing for Cytomegalovirus. *Clin Infect Dis* [en línea] 2016 [citado 15 de Mar de 2016]. 56 (3): 374-375 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23097589>
31. Vauloup-Fellous C, Lazzarotto T , Revello MG. Clinical evaluation of the Roche Elecsys CMV IgG Avidity assay. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [en línea] 2014 [citado 16 de Mar de 2016] 33 (8): 1365-9 Disponible en: <https://europepmc.org/articles/pmc4077248>

VIII. ANEXOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS
 DETECCIÓN TEMPRANA DE LA INFECCION CONGENITA POR
 CITOMEGALOVIRUS CON LA DETERMINACIÓN DE AVIDEZ DE ANTICUERPOS
 INMUNOGLOBULINA G EN MUJERES VIH EN PERÍDO DE GESTACIÓN

No.	
No. Registro Clínico	

DATOS GENERALES MATERNOS:

Edad materna: _____ años Fecha de Nacimiento: ____/____/____

Dirección: _____

Municipio: _____ Departamento: _____

Fecha de evaluación: ____/____/____.

Fecha de diagnóstico VIH: _____

TARGA en el embarazo: SI___ NO___ Esquema: _____

Carga Viral: ___ copias/ml ____/____/____ (fecha) Conteo CD4: ___ cel/m³ ____/____/____ (fecha)

	Edad gestacional	Fecha	Resultado
IgM CMV			
IgG CMV			
Avidez CMV (%)			

Hallazgos ecográficos maternos:

	Edad Gestacional	Resultado	Fecha
1º trimestre			
2º trimestre			
3º trimestre			

DATOS GENERALES DEL RECIÉN NACIDO:

Fecha de Nacimiento: _____ / _____ / _____

Peso al nacimiento: _____ kg Sexo: Masculino _____ Femenino _____

Edad gestacional al nacimiento: _____ por Capurro

IgM CMV	POSITIVO:	NEGATIVO:
IgG CMV	POSITIVO:	NEGATIVO:
RT-PCR sérico	copias/ ml	copias/ml
RT-PCR orina	POSITIVO:	NEGATIVO:
RT-PCR LCR	copias/ml	copias/ml

Hallazgos al Examen Físico:

	SI	NO
Hepatomegalia		
Microcefalia		
Ictericia		
Afección SNC		
Otros hallazgos no asociados a infección congénita por CMV		

RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

	DATO	INTERPRETACION
Datos Maternos	No. (ID)	No de identificación de caso Requerido uno por paciente, en orden correlativo a documentación
	No. Registro	Tomado del expediente del paciente
	Edad	Requerida en años
	Fecha de Nacimiento	Días/Mes/Año
	Procedencia	Departamento/Municipio
	IgM CMV	Positivo/Negativo, se requiere valor reportado Fecha de Reporte Edad gestacional al momento de realizarla
	IgG CMV	Positivo/Negativo, se requiere valor reportado. Fecha de Reporte (dia/mes/año) Edad gestacional al momento de realizarla
	Aidez de CMV	Se requiere porcentaje reportado Fecha de Reporte (dia/mes/año) Edad gestacional al momento de realizarla
	Ecografía materna	Edad gestacional al momento de realizarla Hallazgos ecográficos Fecha de Reporte (dia/mes/año)
	Datos del Recién Nacido	Fecha de nacimiento
Edad gestacional al nacimiento		Semanas Gestacionales por escala de Capurro al nacimiento
Sexo		Masculino/Femenino
Peso al nacimiento		Requerida en kilogramos
IgM CMV		Positivo/Negativo, se requiere valor reportado Fecha de Reporte Edad gestacional al momento de realizarla
IgG CMV		Positivo/Negativo, se requiere valor reportado Fecha de Reporte Edad gestacional al momento de realizarla
RT-PCR CMV orina		Positivo / Negativo
RT-PCR CMV sérico		Número de copias / ml
RT-PCR CMV en LCR		Número de copias / ml

PERMISO DE AUTOR PARA COPIAR TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: DETECCIÓN TEMPRANA DE LA INFECCIÓN CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS CON LA DETERMINACIÓN DE AVIDEZ DE ANTICUERPOS INMUNOGLOBULINA G EN MUJERES VIH POSITIVAS EN PERÍODO DE GESTACIÓN, para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.