



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

“Factores de riesgo clínicos, asociados con la ocurrencia de
infección congénita por citomegalovirus (cCMV) en mujeres
embarazadas durante el periodo 2015-2019”

Trabajo Académico para optar el título de:
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN NEONATOLOGÍA

Presentado por:

Dra. Gabriela de Alejandra Quispe Vacas

Asesor

Dr. Carlos Huertas Félix.

Lima – Perú

2020



RESOLUCIÓN DIRECTORAL ACADÉMICA DE CARRERA No. 312- DACMH-DAFCS-U. CIENTIFICA-2020

Lima, 20 de julio del 2020

VISTO:

El informe de revisión independiente académica y la aprobación de un Comité de Ética del proyecto de tesis titulado: **“FACTORES DE RIESGO CLÍNICOS, ASOCIADOS CON LA OCURRENCIA DE INFECCIÓN CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS (cCMV) EN MUJERES EMBARAZADAS DURANTE EL PERIODO 2015 - 2019”**.

CONSIDERANDO:

Que, de acuerdo al Reglamento General de la Universidad Científica del Sur y el reglamento y Procedimientos de trabajos de Investigación para obtener el **Título de Especialidad en Neonatología**.

Que, de acuerdo a la normativa vigente de la Universidad Científica del Sur, en uso de las atribuciones conferidas al Director Académico de la Carrera.

SE RESUELVE:

ART. 1° Aprobar, en vías de regularización e inscribir el proyecto de tesis titulado: **“FACTORES DE RIESGO CLÍNICOS, ASOCIADOS CON LA OCURRENCIA DE INFECCIÓN CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS (cCMV) EN MUJERES EMBARAZADAS DURANTE EL PERIODO 2015 - 2019”**, presentado por la alumna **Gabriela De Alejandra Quispe Vacas** con N° de registro: **217-2020-POS15**.

ART. 2° Nombrar al docente Carlos Huertas Félix, como asesor para el desarrollo de la tesis en cuestión.

Regístrese, comuníquese y archívese.



M.C. VICTOR VALLEJO SANDOVAL
Director Académico (e)
Carrera de Medicina Humana

c.c. Archivo

ÍNDICE

- 1 Pregunta de investigación
 - 2 Introducción
 - 3 Justificación
 - 4 Objetivos y/o hipótesis de investigación
 - 5 Materiales y métodos
 - 6 Limitaciones del estudio
 - 7 Cronograma de trabajo
 - 8 Presupuesto
 - 9 Referencias bibliográficas
 - 10 Anexos
- Matriz de consistencia
- Ficha de recolección de datos

1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

El citomegalovirus humano (HCMV) es una de las principales causas de infección viral congénita (1). HCMV puede pasar la placenta durante el embarazo y establecer una infección intra uterina. La mayoría de estudios, han determinado que la transmisión intrauterina de HCMV primaria se produce en 30% (2); se estima que la tasa de transmisión intrauterina por HCMV recurrente es 1 a 2% (3). La infección durante el final del primer trimestre del embarazo o durante la etapa temprana del segundo trimestre, se relacionan con el daño más severo del sistema nervioso central. La identificación de infección sintomática congénita por HCMV, es de importancia clínica, en términos de riesgo para el desarrollo de secuelas de neurodesarrollo. Cuando se desarrolla la forma clínica sintomática, esta tiene alto grado de severidad, con gran impacto en la mortalidad perinatal en casi 90% de los infantes con HCMV sintomático (4). Lamentablemente 10 a 15% de los neonatos con infección congénita asintomática tendrán secuela neurológica, siendo lo más evidente deterioro de la audición y retardo mental (5). La detección pre natal de neonatos en alto riesgo de para citomegalovirus es clínicamente importante, debido a que no existe el tamizaje universal de neonatos para citomegalovirus; el diagnóstico temprano permitirá tomar medidas terapéuticas en los neonatos afectados. De lo expuesto planteamos la siguiente pregunta:

¿Cuáles son los factores de riesgo clínicos, asociados con la ocurrencia de infección congénita por citomegalovirus (cCMV) en mujeres embarazadas, en el servicio de neonatología del hospital San Bartolomé, durante el periodo 2015-2019?

2 INTRODUCCIÓN

La prevalencia de la infección congénita por citomegalovirus intra utero, varía de 6 a 1000 en Estados Unidos y más de 10 en 1000 en América del sur, Asia y Africa (1), y 10-15% de los neonatos tienen infección congénita asintomática (5) Se ha definido dos tipos de infección congénita. La primaria, que se refiere a que la aparición de Ig G específico de HCMV, durante el embarazo y la recurrente en mujeres con IG G específico para HCMV pre concepcional. Las manifestaciones clínicas incluyen microcefalia, ictericia, hepatoesplenomegalia, rash petequial, evidencia de enfermedad neurológica (ejemplo convulsiones, tono y postura anormal), corioretinitis, y raramente hematopoesis extramedular, recientemente se han incluido la restricción del crecimiento intra uterino, como una manifestación de infección congénita sintomática por HCMV. La identificación de infección sintomática congénita por HCMV, es de importancia clínica, en términos de riesgo para el desarrollo de secuelas de neurodesarrollo; en este grupo se recomienda una intervención terapéutica temprana con drogas antivirales para mejorar los resultados neurológicos en niños con citomegalovirus sintomático (6). Es importante la detección pre natal de citomegalovirus, no existe el tamizaje neonatal universal, tampoco el materno. En la madre es posible realizar las pruebas de Ig G e Ig M para tamizaje por cCMV, a fin de detectar embarazos en alto riesgo para cCMV (7). La mayoría de estudios, han determinado que la transmisión intrauterina de HCMV primaria se produce en 30% (2); y la tasa de transmisión intrauterina por HCMV recurrente es 1 a 2% (3); pero también se reporta, que al parecer la severidad de los síntomas de cCMV es similar en infecciones primarias y recurrentes (8). No existen estudios que evalúen los factores clínicos asociados a c CMV en el Perú.

2.1 Antecedentes

Yamada et al, a través de un estudio caso-control; a través del tamizaje de 2139 mujeres embarazadas y los recién nacidos, de los resultados se tuvieron siete neonatos con citomegalovirus congénito, para la infección no primaria, que tuvo como definición IgM negativo e IgG de 1287 mujeres; este grupo fue comparado con la mujeres con o sin citomegalovirus congénito. El peso al nacimiento en neonatos con cCMV fue menor que el de los neonatos sin infección ($p < 0.05$). El análisis de regresión univariado demostró que la amenaza de parto prematuro (OR 10.6 IC 95% IC 2.0-55.0; $p < 0.05$) y múltiples embarazos (OR 7.1 IC 95% IC 1.4- 37.4; $p < 0.05$) estuvieron asociados a cCMV. En el análisis multivariado demostró que la amenaza de parto prematuro fue el único factor de riesgo para cCMV (OR 8.4 IC 95% IC 1.5- 48.1; $p < 0.05$) en mujeres sin infección primaria de CMV. El estudio concluye que la amenaza de parto prematuro esta asociado a cCMV en mujeres embarazadas con infección no primaria por CMV (9)

Uchida et al, realiza un estudio observacional de cohorte prospectivo, para determinar los factores clínicos asociados con la ocurrencia de infección congénita por citomegalovirus (cCMV) en mujeres embarazadas. Se detectaron 9 casos de cCMV de 4125 embarazos, para el diagnóstico se empleó PCR en orina neonatal. El análisis univariado y multivariado evidenció la presencia de síntomas similares a fiebre/gripe (OR 17.9 IC 95% IC 3.7-86.7; $p < 0.001$) y amenaza de parto prematuro en el segundo trimestre (OR 6.0 IC 95% IC 1.6- 22.8; $p < 0.001$) ueron factores clínicos independientes asociados con cCMV. Los síntomas de fiebre/gripe maternos y la amenza de parto prematuro durante el segundo trimestre de gestación tuvieron sensibilidad de 100%, 53.2% de

especificidad. El estudio concluye que los factores clínicos maternos y neonatales están asociados a la ocurrencia de cCMV (b1)

Leruez et al, realiza un estudio de tamizaje en 11 715 recién nacidos para cCMV por PCR en saliva. De los resultados, el valor predictivo positivo para cCMV en saliva fue de 59%, los falsos positivos estuvieron en relación a baja carga viral ($p < 0.001$). La prevalencia de anticuerpos de cCMV en las madres fue de 61%. La prevalencia de anticuerpos en los recién nacidos fue de 0.37%, esto como resultado de la infección primaria y no primaria en 52% y 47.7% respectivamente. De los factores de riesgo evaluados, ser joven ($OR=4.6$) y desempleados ($OR=5.8$), el riesgo evaluado de citomegalovirus congénito fue cuatro veces mayor en mujeres seronegativas antes de la gestación ($p=0.021$). El estudio concluye que los casos positivos de cCMV por PCR en saliva, deberían confirmarse en una muestra repetida. En países con baja a intermedia prevalencia, los factores de riesgo para cCMV son seronegativas, múltipara. En zonas de alta prevalencia se requiere acciones urgentes para prevenir cCMV (11)

Tanimura et al, realiza un estudio de cohortes prospectivo para predecir la ocurrencia de cCMV en mujeres de alto riesgo, para ello evalúa parámetros clínicos, de laboratorio y ultrasonido. Se reclutaron 300 mujeres con Ig M positivo para CMV. En 22, fue confirmado cCMV, empleando PCR para ADN de CMV, en la orina de los neonatos. Las variables evaluadas en el análisis de riesgo fueron síntomas similares a gripe, ecografía con hallazgos anormales, Títulos de IgM sérico elevados, títulos de antigenemia positivo para C7-HRP, PCR positivo en secreciones uterinas anormales, se asociaron estadísticamente a cCMV. El análisis multivariado evidenció la presencia de anomalías fetales ($OR 31.9$)

IC 95% IC 8.5- 120.3; $p < 0.001$) y PCR positivo en secreción uterina (OR 16.4 IC 95% IC 5.0 – 54.1; $p < 0.001$) fueron factores predictivos positivos para cCMV en mujeres IgM positivas. El estudio concluye que la presencia de ADN de CMV en la secreción uterina materna y las anomalías fetales en el ultrasonido son predictivos de ocurrencia de infección cCMV en mujeres de alto riesgo (12)

Gianattasio et al, realiza un estudio caso control prospectivo, para evaluar el impacto de cCMV en la audición y el neurodesarrollo, a largo plazo. De los resultados la muestra fue de 158 niños con citomegalovirus congénito, se agruparon en madres con infección primaria por CMV ($n=93$), madre con infección no primaria ($n=65$). La diferencia entre los grupos estuvo en la prematuridad y el resultado del puntaje de APGAR al minuto en menos de 7, con más frecuencia en el grupo 2. La prevalencia de neuroimágenes anormales, fue similar en ambos grupos. Lesión del neurodesarrollo estuvo presente en 23.7% en el grupo 1 y 24.6% en el grupo 2; de igual manera la pérdida de audición 25.8% en el grupo 1, 26.2% en el grupo 2. El estudio concluye que la secuela en el neurodesarrollo y la audición no está influenciado por el tipo de infección materna de CMV (13)

Alvarado et al, realiza un estudio epidemiológico, transversal de la serología de la infección de CMV en mujeres embarazadas. Se reclutaron 289 mujeres embarazadas, donde se realizó la medición sérica de anticuerpos Ig G e IgM. Los anticuerpos anti CMV Ig G estuvieron presentes en 259 mujeres embarazadas (89.6%). Ninguna de las mujeres fueron positivo para CMV Ig M. La sero prevalencia de infección por CMV fue bajo ($p=0.03$) en mujeres con reflejos disminuidos (62.5%), que aquellos sin esta característica clínica (90.4%). La sero prevalencia de infección por CMV fue mayor en mujeres ($p=0.03$) en

mujeres con 2-9 embarazos (93.3%), que aquellos con un solo embarazo (86.2%). El análisis de regresión logística mostró que la sero prevalencia positiva de CMV fue asociado a contacto con niños (OR 3.56 IC 95% IC 1.17 – 10.84; $p < 0.02$); mientras altos niveles (>150 Au/ml) de anticuerpos anti CMV fueron asociados negativamente con lavado de manos antes de comer (OR 0.17 IC 95% IC 0.05 – 0.63; $p = 0.007$). El estudio concluye que hay alta endemicidad de infección por CMV en mujeres embarazadas en una ciudad de México, Los factores asociados a infección por CMV, puede ayudar a disminuir la exposición materna al CMV (14)

Basha et al, realiza un estudio de cohortes prospectivo, para determinar la relación entre estatus socioeconómico y seropositividad a CMV. Se reclutaron 220 niños entre las edades de 0-15 años. 778 mujeres embarazadas y 219 infantes y niños con cCMV. La seroprevalencia de CMV entre todos los niños fue de 20% y no estuvo asociado al estado socioeconómico ($p = 0.58$). La presencia de anticuerpos en mujeres gestantes fue de 57% y se asoció con bajo estrato socioeconómico ($p < 0.001$). Los estratos económicos altos el citomegalovirus congénito estuvo presente en 55% ($p < 0.01$). El estudio concluye que no existe relación entre el estrato económico y la seroprevalencia de CMV materno así como de CMV congénito (15)

Alain et al, realiza un estudio transversal, multicéntrico, que comprende la evaluación de los padre y niños >3 meses de edad, se hizo la medida de CMV en la saliva de los niños. Se emrolaron 1770 niños, la prevalencia de CMV fue de 40% (713/1770). Los factores independientes fueron edad del niño entre 12 y 18 meses, historia de infección por CMV en más de uno de los padres, nivel moderado de ingresos. La carga viral fue de >5 log-copias CMV/ml en 48%

(342/713). Los factores de riesgo para carga viral alta incluyen niño entre 12 y 18 meses, lactancia. El estado serológico por los padres fue desconocido en 72% en las madres y 82% en los padres. El estudio concluye que la diseminación del CMV estuvo en relación con la edad de los niños, miembros de la familia contagiados (16)

Marisco et al, realiza un estudio observacional prospectivo, donde evalúa la carga viral de pacientes con cCMV. Se agruparon en el primer grupo de 73 sujetos, a los cuales se le administró tratamiento por 6 semanas y el otro grupo con 47 gestantes, en quienes se administró por seis meses. Los valores de carga viral altos, estaban en relación con compromiso del sistema nervioso central ($p=0.001$), trombocitopenia ($p=0.03$), elevación de transaminasas ($p=0.09$). En sujetos tratados por 6 meses, se presentó con baja carga viral, con mejores resultados de audición a los 12 meses. La disminución progresiva de la carga viral por seis meses estuvo en relación con mejores resultados de la audición a 6, 12 y 24 meses ($p=0.01$, $p=0.0007$, $p=0.04$). El estudio concluye que en los pacientes con cCMV, los altos niveles de carga viral en sangre antes de la iniciación de carga viral, no tiene significado clínico ni predictivo de resultado a largo plazo (17)

Yamada et al, realiza un estudio de cohorte prospectivo observacional, donde compara marcadores de laboratorio en cCMV sintomático versus asintomático. Se reclutan 10 recién nacidos sintomáticos y 13 recién nacidos cCMV asintomáticos. 50% de recién nacidos sintomáticos tuvieron Ig M, mientras Ig M fue 100% positivo en el grupo asintomático. Los niveles de carga viral del citomegalovirus congénito fue mucho mayor en los pacientes con síntomas clínicos. Ig M CMV, antigenemia por CMV DNA de CMV en orina fueron similar

en los grupos. El estudio concluye que bajos valores de Ig M y altos valores de carga viral de CMV, está asociado a la presencia de síntomas en los recién nacidos con cCMV (18)

Fujii et al, realiza un estudio observacional prospectivo, para evaluar los riesgos clínicos y su correlación con el tamizaje. Se reclutaron recién nacidos con cCMV sintomático (n=575), se realizó el tamizaje con PCR de CMV en muestra de orina. La identificación de riesgo clínico en los recién nacidos, permitió la identificación de hasta 10 veces más de casos de cCMV. Ig M de CMV como prueba única, no es marcador efectivo de cCMV. El estudio concluye que se debe indicar el tamizaje en recién nacidos con riesgo clínico; aunque, la prueba de PCR de CMV en orina es un marcador eficiente de cCMV (19)

2.2 Marco teórico

El citomegalovirus humano (HCMV) fue aislado en 1950, los primeros reportes se centraron en la infección congénita por citomegalovirus; en la historia natural de la enfermedad, no se asocia a síndromes importantes en la población adulta (20) hasta que se reportó su presencia en hospederos inmunocomprometidos. Durante la epidemia del VIH/SIDA, se constituyó como el agente más importante de infección oportunista; aunque la terapia antiretroviral altamente activa, ha cambiado la historia natural del VIH, es una causa importante de morbilidad y mortalidad en este grupo de pacientes (21). En las últimas dos décadas la medicina, ha desarrollado la medicina del trasplante de órganos, en el cual está asociado como un agente importante en el rechazo crónico y la pérdida del órgano injertado. El HCM humano es un herpes virus humano tipo 5, sub familia beta herpesviridae, de la familia herpesviridae, su genoma esta compuesto por un genoma de 235000 ADN de doble cadena, que codifica para 165 cuadros de

lectura abierto. El tamaño del virión es de aproximadamente 220 nm de diámetro y las proteínas están divididas en la capsida, tegumento y envoltura. La infección por HCMV es común en la mayoría de poblaciones del mundo, y es adquirida durante la infancia temprana (22). En adultos, la exposición comunitaria se produce por exposición a saliva, orina y secreciones genitales, incluyendo semen de un individuo infectado. HCMV es considerado una infección de transmisión sexual en adultos. El otro grupo factor de riesgo son los niños, estos pueden adquirir la infección a través de infección intra uterina, parto, lactancia materna, contacto con otros niños con CMV (23). La prevalencia de la infección congénita por citomegalovirus intra útero, varía de 6 a 1000 en Estados Unidos y más de 10 en 1000 en América del sur, Asia y África (a). 10-15% de los neonatos tienen infección congénita asintomática (5). Se ha definido dos tipos de infección congénita. La primaria, que se refiere a que la aparición de Ig G específico de HCMV, durante el embarazo y la recurrente en mujeres con IG G específico para HCMV pre concepcional. 10-15% de los neonatos tienen infección congénita asintomática (5). La mayoría de estudios, han determinado que la transmisión intrauterina de HCMV primaria se produce en 30% (2); y la tasa de transmisión intrauterina por HCMV recurrente es 1 a 2% (3); pero también se reporta, que al parecer la severidad de los síntomas de cCMV es similar en infecciones primarias y recurrentes (8). En la madre es posible realizar las pruebas de Ig G e Ig M para tamizaje por cCMV, a fin de detectar embarazos en alto riesgo para cCMV (7). La mayoría de estudios, han determinado que la transmisión intrauterina de HCMV primaria se produce en 30% (2); y la tasa de transmisión intrauterina por HCMV recurrente es 1 a 2% (a2); pero también se reporta, que al parecer la severidad de los síntomas de cCMV es similar en infecciones

primarias y recurrentes (24) .La identificación de infección sintomática congénita por HCMV, es de importancia clínica, en términos de riesgo para el desarrollo de secuelas de neurodesarrollo; en este grupo se recomienda una intervención terapéutica temprana con drogas de acción antiviral(6). Es importante la detección pre natal de citomegalovirus, no existe el tamizaje neonatal universal, tampoco el materno. En la madre es posible realizar las pruebas de Ig G e Ig M para tamizaje por cCMV, a fin de detectar embarazos en alto riesgo para cCMV (7). Las manifestaciones clínicas incluyen microcefalia, ictericia, hepatoesplenomegalia, rash petequial, evidencia de enfermedad neurológica (ejemplo convulsiones, tono y postura anormal), corioretinitis, y raramente hematopoesis extramedular, recientemente se han incluido la restricción del crecimiento intra uterino, como una manifestación de infección congénita sintomática por HCMV. Es importante la detección pre natal de citomegalovirus, no existe el tamizaje neonatal universal, tampoco el materno.

Las anomalías de laboratorio incluye elevación de las anomalías, elevación de bilirrubinas, anemia y trombocitopenia, pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo en recién nacidos con cCMV; estudios por imágenes han revelado hipoplasia cerebelar, calcificaciones craneales, paquigiria, lisencefalia (25). Las formas severas de cCMV sintomáticas, representan el 30% de los casos de cCMV sintomático y menos de 5% de los casos de cCMV, la tasa de mortalidad en este grupo es de 10%. Se estima que 90% de los infantes con cCMV serán asintomáticos. La secuela del neurodesarrollo es lo distintivo de cCMV, no es común observar secuela en otros órganos. La pérdida de audición es la secuela identificada más frecuentemente, y representa el 25% de las causas de pérdida auditiva en niños; una característica importante es que la

pérdida de audición asociada con infección congénita por CMV tendrán pérdida de audición durante el periodo de recién nacido, y por tanto, sólo una parte de infantes infectados en riesgo serán identificados por los programas de tamizaje auditivo, el 50% recién serán detectados durante la infancia. El retraso del neurodesarrollo ha sido documentado en infantes con cCMV sintomático; aunque el retraso no se evidencia en cCMV asintomático. A diferencia de la protección de infección congénita que es logrado por la inmunidad pre concepcional por rubeola o toxoplasmosis. La inmunidad maternal a CMV, que esta presente antes de la concepción, no previene la transmisión del virus al feto o infección sintomática. El diagnóstico de cCMV a diferencia de CMV en inmunocomprometidos, es cualitativa; debido a que no existe correlación entre la carga viral y las manifestaciones clínicas (20). El diagnóstico de cCMV requiere de la demostración de AND de CMV en la orina, sangre o saliva de un infante dentro de las dos primeras semanas de vida por aislamiento del virus replicante, detección de antígenos virales, o tecnología de amplificación del ADN (NAATs). La detección de ADN de CMV, no puede ser definida inequívocamente como infección congénita cCMV, los neonatos pueden excretar HCMV luego de la exposición a secreciones vaginales durante el parto o durante la lactancia materna de madres seropositivas. Durante la etapa pre natal, se plantea la posibilidad de NAATs en líquido amniótico. Se han reportado falso negativos, cuando el estudio se realiza antes de las 17 semanas de gestación, o demasiado pronto, antes de las 7 semanas debido a la seroconversión materna; para el caso de la carga viral, esta si puede predecir severidad de cCMV (21). La terapia para cCMV con antivirales, no es posible realizarlo durante el embarazo. Sin embargo hay información escasa de la administración de ganciclovir en mujeres

embarazadas; al parecer su similar oral el valganciclovir evidenciaría resultados favorables en suprimir la replicación viral y disminuiría la falla de los órganos, en especial la disminución de la audición; pero aún no es una recomendación establecida por los centros de atención (26). Actualmente la prevención esta basado en medidas de control de la infección, como la higiene de manos y precauciones de contacto; actualmente no está disponible alguna vacuna para la prevención de la infección por HCMV.

3. JUSTIFICACIÓN

La infección congénita por citomegalovirus, es un problema de salud, presente en la práctica diaria de los servicios de neonatología. En el Perú no se han desarrollado estudios que evalúen factores clínicos pronósticos para cCMV, esta aproximación es útil en los centros, donde no es posible desplegar un costoso programa de tamizaje neonatal para los recién nacidos, que requiere el empleo de la prueba de PCR del ADN del citomegalovirus, para poder hacer el diagnóstico definitivo de la presencia del virus en el recién nacido. El hospital de San Bartolomé es un hospital de referencia nacional, en el manejo de embarazos de alto riesgo; por lo tanto, en la atención del recién nacido que requiera diagnóstico y condiciones especiales para su sobrevivencia, los recién nacidos con cCMV, pueden ser sintomáticos o asintomáticos; una vez que nace el recién nacido, es posible identificar a los sintomáticos; pero es probable que no sea posible solicitar una prueba de tamizaje para un recién nacido asintomático. El presente estudio explora los factores de riesgo clínicos maternos y fetales; que puedan orientar la necesidad de tamizaje neonatal y así planificar la intervención para la prevención de las potenciales complicaciones.

4 OBJETIVOS Y/OHIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

4.1 Objetivos

4.1.1 Objetivos general

Determinar los factores de riesgo clínicos para la ocurrencia de infección congénita por citomegalovirus en mujeres embarazadas durante el periodo 2015-2019

4.1.2 Objetivos específicos

Determinar los factores de riesgo clínicos maternos, para la ocurrencia de infección congénita por citomegalovirus en mujeres embarazadas durante el periodo 2015-2019

Determinar los factores de riesgo clínicos fetales, para la ocurrencia de infección congénita por citomegalovirus en mujeres embarazadas durante el periodo 2015-2019

Establecer la relación entre los hallazgos ecográficos fetales anormales y la ocurrencia de infección congénita por citomegalovirus en mujeres embarazadas durante el periodo 2015-2019

4.2 Hipótesis

Hipótesis nula: No existen factores de riesgo clínicos para la ocurrencia de infección congénita por citomegalovirus en mujeres embarazadas durante el periodo 2015-2019

Hipótesis alterna: Existen factores de riesgo clínicos para la ocurrencia de infección congénita por citomegalovirus en mujeres embarazadas durante el periodo 2015-2019

5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1 Diseño de estudio

Estudio observacional caso control retrospectivo, para evaluar los factores de riesgo clínicos para la ocurrencia de infección congénita de citomegalovirus en recién nacidos del servicio de neonatología del Hospital Nacional San Bartolomé

5.2 Población y muestra

a. Población

El servicio de neonatología cuenta con 30 camas en hospitalización y 12 camas en unidad de cuidados intensivos neonatales; para atender la demanda de pacientes propios de nuestra institución, así como pacientes referidos de otras Instituciones del Ministerio de Salud. También tiene el soporte de una unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN), donde se hospitalizan neonatos con comorbilidades. La población la constituyen todos los neonatos atendidos en el servicio de neonatología durante el periodo 2015 al 2019.

b. Muestra

Se seleccionarán las historias clínicas de los recién nacidos con diagnóstico de citomegalovirus, quienes serán los casos; el muestreo será por conveniencia. Posteriormente se elegirán los controles, que serán los recién nacidos sanos, los cuales serán pareados con los recién nacidos normales, serán pareados por edad, sexo, fecha de ingreso. En el servicio de neonatología, se diagnostican dos casos mensuales con citomegalovirus congénito. De los antecedentes el riesgo de citomegalovirus congénito tiene un OR de 3.5 (14). P2: Frecuencia de

exposición de controles 50% (0.5), nivel de confianza de 95%, $P_1=0.8$, con una proporción de casos y controles de $\frac{1}{2}$.

Aplicando la fórmula para casos y controles. Tenemos que el número de casos requeridos es de 102 y de controles de 204.

$$n = \frac{\left[z_{1-\alpha/2} \sqrt{(r+1)P(1-P)} + z_{1-\beta} \sqrt{c * P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)} \right]^2}{r(P_2 - P_1)^2}$$

El cálculo de p y p1

$$P = \frac{P_1 + P_2}{2}$$

$$P_1 = \frac{OR * P_2}{1 - P_2 + OR * P_2}$$

Criterios de inclusión: 1) Recién nacido con diagnóstico de citomegalovirus congénito 2) Historia clínica completa 3) Controles pre natales completos.

Criterios de exclusión: 1) Historia clínica incompleta 2) sepsis del recién nacido 3) controles pre natales incompletos.

5.3 Variables

a. Variable independiente: Infección congénita por citomegalovirus

b. Variable dependiente: Factores de riesgo clínico

5.4. Operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Indicador	Escala	Instrumento
Caso	Neonato con citomegalovirus congénito	Neonato con citomegalovirus congénito, confirmado por PCR para ADN de CMV en orina	Cualitativa	Si/no	ordinal	Ficha de recolección de datos
Control	Neonato Normal	Neonato sin citomegalovirus congénito, confirmado por PCR para ADN de CMV en orina	Cualitativa	Si/no	ordinal	Ficha de recolección de datos
Edad materna	Edad de la madre en el momento del parto	Edad de la madre en el momento del parto	Cuantitativa	Edad (años)	Razón	Ficha de recolección de datos
Índice de masa corporal	Relación entre el peso / Talla pre natal	Relación entre el peso (Kg)/ Talla (cm) ²	Cuantitativa	(Kg)/ (cm) ²	Razón	Ficha de recolección de datos
Síntomas similares a la gripe	Síntomas prenatales similares a la gripe	Síntomas prenatales similares a la gripe, durante la gestación	Cualitativa	Si/no	ordinal	Ficha de recolección de datos
Factores de riesgo clínicos maternos	Factores de riesgo clínicos maternos	Factores de riesgo clínicos maternos durante el curso de la gestación	Cualitativa	Edad gestacional (semanas) Paridad Complicaciones del embarazo	ordinal	Ficha de recolección de datos
Factores de riesgo clínicos fetales	Factores de riesgo clínicos fetales	Factores de riesgo clínicos fetales durante el curso de la gestación	Cualitativa	Edad gestacional (semanas) del recién nacido Peso al nacer Retardo del crecimiento intrauterino	ordinal	Ficha de recolección de datos
Hallazgos ecográficos anormales	Hallazgos ecográficos anormales fetales	Hallazgos ecográficos anormales fetales	Cualitativa	Si/no	ordinal	Ficha de recolección de datos

5.5 Procedimiento y recolección de datos

Luego de la selección de los casos y controles, las historias clínicas deberán ser pareadas, en las variables de edad, sexo, fecha de ingreso, el cual, deberá tener una coincidencia de dos a tres meses. Se diseñará una base de datos en el programa SPSS 18.0, el cual tendrá como base la ficha de recolección de datos elaborada para el presente proyecto, el cual será validada por un juicio de expertos.

5.6 Análisis de datos

Los datos agrupados, serán ingresados a la base de datos diseñada previamente. Las características clínicas serán comparadas entre embarazadas con c CMV. El contraste de las variables se realizará a través del test de U Mann-Whitney, el test exacto de Fisher y la prueba de chi cuadrado, se considera $p < 0.05$. Los factores de riesgo serán calculados a través del análisis univariado y multivariado de regresión logística. Los cálculos estadísticos serán realizados con el programa SPSS 18.0

5.7 Procedimiento de ética

El presente proyecto será implementado según las exigencias de las autoridades regulatorias de la investigación en el Hospital San Bartolomé. Para ello se gestionará el permiso institucional de la dirección general y del Comité de Ética de la misma institución en coordinación con la unidad de Post Grado de la Universidad Científica del Sur.

6. LMITACIONES DEL ESTUDIO

Al ser un estudio de tipo retrospectivo, la principal limitación será el sesgo del recuerdo, de otro lado al ser un hospital de referencia de otras instituciones, es probable que un grupo de historias clínicas no tengamos las historias de los controles pre natales de los primeros trimestres. Al ser un estudio clínico, no incluiremos en este grupo a los recién nacidos con citomegalovirus congénito asintomáticos: Si bien nuestra institución da soporte a los recién nacidos, los niños con cCMV, una vez diagnosticados, deben ser referidos a unidades especializadas en el seguimiento de esta patología.

7. CRONOGRAMA DE TRABAJO

CRONOGRAM DE ACTIVIDADES: Factores de riesgo clínicos, asociados con la ocurrencia de infección congénita por citomegalovirus (cCMV) en mujeres embarazadas. Periodo 2015-2019						
Actividades 2020	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Setiembre	Octubre
Presentación del proyecto	X					
Trámite de aprobación por las autoridades regulatorias	X					
Trabajo de campo		X	X			
Digitación de datos				X		
Elaboración de resultados y análisis					X	
Elaboración del informe final					X	
Sustentación del informe final						X

8. PRESUPUESTO

El presente proyecto es autofinanciado, la elaboración y ejecución estará a cargo del investigador principal, se detallan los costos:

Personal a cargo del proyecto

Investigador	2500.00
Digitador	1000.00
Estadístico	1500.00
Secretaria	800.00
Sub total	5800.00

Materiales e insumos a emplear

Impresiones	500.00
Transporte	500.00
Archivadores	200.00
Reuniones	500.00
Sub total	1700.00
Total	7500.00

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Manicklal S, Emery VC, Lazzaroto T et al. The “silent” global burden of congenital cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev.* 2013; 26: 86-102.
- 2.- Gandhi MK, Khanna R. Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation and emerging treatments. *Lancet Infect Dis.* 2004 Dec; 4 (12): 725-38
- 3.- Britt WJ. Congenital HCMV infection and the enigma of maternal immunity. *J Virol.* 2017; 91:e02392
- 4.- Nigro G, Adler SP, La Torre, et al. Passive immunization during pregnancy of congenital for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl Med.* 2005;353:1350-1362.
- 5.- Reeves M, Sinclair J. Aspects of human cytomegalovirus latency and reactivation. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2008: 325: 297-313
- 6.- Oliver SE, Cloud GA, Sanchez PJ, et al, Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system. *J Clin Virol* 2009; 46Suppl 4: S22-6.
- 7.- Gaytan MA, Steegers EA, Semmekrot BA, Merkus HM, Galama JM. Congenital cytomegalovirus infection: review of the epidemiology and outcome. *Obstet Gynecol Surv.* 2002; 57 (4): 245-56.
- 8.- Giannattasio A, Di Costanzo P, De Matteis A, et al. Outcomes of congenital cytomegalovirus infection following primary and non primary maternal infection: A prospective Neonatal Screening Study Using Polymerase Chain Reaction in saliva. *Clin Infec Dis* 2017; 65 (3): 398-404.

- 9.- Yamada H, Tanimura K, Tairaku S, Morioka I, Deguchi M, Morizane M, Nagamata S, Ozaki K, Elbina Y, Minematsu. Clinical factor associated with congenital cytomegalovirus infection in pregnant women with non-primay infection. J Infect Chemother. 2018 Sep; 24 (9): 702-706
- 10.- Akiko Uchida, Kenji Tanimura, Mayumi Morizane, Kazumichi Fujioka, Ichiro Morioka, Masanobu Oohashi, Toshio Minematsu, Hideto Yamada. Clinical factors associated with congenital cytomegalovirus infection: A cohort study of pregnant women and newborns. Clin Infect Dis. 2019 Dec 2.pii ciz1156
- 11.- Leruez-Ville M, Magny JF, Couders S, Pichon C, Parodi M, Bussieres L, Guilleminot T, Ghout I, Ville Y. Risk factors for congenital cytomegalovirus infection following primary and non primary maternal infection: A prospective neonatal screening study using polymerase chain reaction in saliva.Clin Infect Dis 2017. Aug 1; 65 (3): 398-404
- 12.- Tanimura K, Tairaku S, Ebina Y, Morioka I, Nagamata S, Deguchi K, Morizane N, Deguchi M, Minematsu T, Yamada H. Prediction of congenital cytomegalovirus infection in High-risk pregnant women. Clin Infect Dis 2017 Jan 15; 64 (2): 159-165.
- 13.- Giannattasio A, Di Costanzo P, De Matteis A, Milite P, De Martino D, Bucci L, Augurio MRBravaccio C, Ferrara T, Capasso L, Raimondi F. Outcomes of congenital cytomegalovirus disease following maternal primary and non-primary infection. J Clin Virol. 2017 Nov 96:32-36
- 14.- Alvarado-Esquivel C, Terrones-Saldivar MDC, Hernandez –Tinoco J, Muñoz –Terrones MDE, Gallegos –Gonzales RO, et al. Seroepidemiology of

cytomegalovirus infection in pregnant women in the central Mexican city of Aguascalientes. J clin Med Res 2018 Apr; 10 (4): 337-344

15.- Basha J, Iwasenko JM, Robertson P, Craig ME, Rawlinson WD. Congenital cytomegalovirus infection is associated with high maternal socio-economic status and corresponding low maternal cytomegalovirus seropositivity. J Paediatr Child Health. 2014 May; 50 (5): 368-72

16.- Alain S, Garnier Geoffroy F, Labrunie A, Montané A, Marin B, Gatet M, et al. Cytomegalovirus (CMV) shedding in French day-care centers: A nationwide study of epidemiology, risk factors, centers' practices and parents awareness of CMV. J Pediatric Infect Dis Soc. 2020 Feb 18 pii: piz097

17.- Marsico C, Aban I, Kuo H, James SH, Sanchez PJ, Ahmed A. et al. Blood viral load in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. J Infect Dis 2019 Apr 16; 219 (9): 1398-1406

18.- Kobayashi Y, Morioka I, Koda T, Nacamachi Y, Okazaki Y, Noguchi Y, et al. Low total Ig M values and high cytomegalovirus loads in the blood of newborns with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. J Perinat Med. 2015 Mar; 43 (2): 239-43

19.- Fujii T, Oka A, Morioka I, Moriuchi H, Koyano S, Yamada H, et al. Newborn congenital cytomegalovirus screening based on clinical manifestations and evaluation of DNA-based assays for in vitro Diagnostics. Pediatr Infect Dis 2017 Oct; 36 (10): 942-946

20.- Boppana S, Britt WJ. Synopsis of clinical aspects of human cytomegalovirus disease. Cytomegaloviruses: From molecular pathogenesis to intervention. Vol 2. Norfolk. UK. Casister Academic Press; 2013: 1-25

21.- William J. Britt. Cytomegalovirus Principle and Practice of Infectious Disease. Ninth Edition. Elsevier. 2020. P 1857-1869.

22.- Wang C, Zhan x, Bialek S, Cannon MJ, Attribution of congenital cytomegalovirus infection to primary versus non-primary maternal infection. Clin infect Dis. 2011; 52:11-13.

23.- De Vries JJ, Vossen AC, Kroes AC, Van der Zeijst BA. Implementing neonatal screening for congenital cytomegalovirus: addressing the deafnes of policy makers. Rev Med Virol. 2011; 21:54-61

24.- Fowler KB, McCollister FP, Sabo DL, Shoup AG, Owen KE, Woodruff JL, et al CHIMES study. A targed approach for congenital cytomegalovirus screening within newborn hearing screening. Pediatrics. 2017; 139

25.- Forner G, Abate D, Mengoli C, Paul G, Gisseti N. High cytomegalovirus (CMV) DNA emia predicts CMV sequelae in asymptomatic congenitally infected newborns brn to womwn with primary infection during pregnancy. J Infect Dis. 2015; 212: 67-71

26.- Concetta Marsico, Davis W Kimberlin. Congenital cytomegalovirus infection: advances and cahllenges in diagnosis, prevention and treatment. Ital J Pediatr 2017; 43:38

10. ANEXOS

Matriz de Consistencia

Título	Pregunta de Investigación	Objetivo	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población y muestra	Metodología
Factores de riesgo clínicos, asociados con la ocurrencia de infección congénita por citomegalo virus (cCMV) en mujeres embarazadas durante el periodo 2015-2019	¿Cuáles son los factores de riesgo clínicos, asociados con la ocurrencia de infección congénita por citomegalo virus (cCMV) en mujeres embarazadas durante el periodo 2015-2019?	Establecer los factores de riesgo clínicos, asociados con la ocurrencia de infección congénita por citomegalo virus (cCMV) en mujeres embarazadas	H0: No existe factores de riesgo clínicos, asociados con la ocurrencia de infección congénita por citomegalo virus (cCMV) en mujeres embarazadas H1: existe factores de riesgo clínicos, asociados con la ocurrencia de infección congénita por citomegalo virus (cCMV) en mujeres embarazadas	Estudio Observacional de cohortes retrospectivo.	Población : Recién nacido en el servicio de Neonatología del Hospital San Bartolomé . Muestra: Muestreo por conveniencia. 120 recién nacidos con diagnóstico de cCMV, razón 1/2 casos y controles	Se diseñara una ficha de recolección de datos. Se evaluará las diferencias a través de la prueba de U Mann Whtney, chi cuadrado y t de student. Los factores de riesgo serán calculados a través del análisis de regresión logística univariado y multivariado

Ficha de Recolección de datos

Historia clínica: _____ Caso _____ Control _____

Fecha de diagnóstico: _____

Datos maternos:

Edad _____ Edad gestacional _____ índice de masa corporal _____

Antecedentes: Comorbilidades _____

Historia de síntomas similares a la gripe _____ Fecha _____

Complicaciones durante el embarazo: _____

Datos del recién nacido:

Edad gestacionales (semana) _____

Peso al nacer _____

Ecografía obstétrica: _____



Lima, 18 de Junio de 2020

Aprobación de proyecto de investigación

*Universidad Científica del Sur
Facultad de Ciencias de la Salud
Carrera de Medicina Humana*

Por medio del presente documento, la Carrera de Medicina Humana da por **APROBADO** el proyecto de investigación titulado: "Factores de riesgo clínicos, asociados con la ocurrencia de infección congénita por citomegalovirus (cCMV) en mujeres embarazadas durante el periodo 2015-2019", realizado por **Gabriela de Alejandra Quispe Vacas**, con la asesoría de **Carlos Alberto Huertas Félix**, para obtener el título de **MÉDICO ESPECIALISTA EN NEONATOLOGÍA**. Dicha aprobación resulta de la evaluación de un comité independiente conformado por docentes o investigadores de la Carrera de Medicina Humana.

Atentamente,



Dr. Fernando Runzer Colmenares
Responsable de Investigación
Universidad Científica del Sur
Facultad de Ciencias de la Salud
Carrera de Medicina Humana

COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN 

CONSTANCIA N° 188-CIEI-CIENTÍFICA-2020

El presidente del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Científica del Sur (CIEI-CIENTÍFICA) da constancia que el proyecto de investigación, cuyos datos se registran a continuación, ha sido **aprobado** por el CIEI-CIENTÍFICA.

Código de registro: **217-2020-POS15**
 Título: **Factores de riesgo clínicos, asociados con la ocurrencia de infección congénita por citomegalovirus (cCMV) en mujeres embarazadas durante el periodo 2015-2019**
 Investigador(a): **Gabriela De Alejandra Quispe Vacas**

La aprobación del proyecto de investigación implica que el documento presentado a evaluación cumple con los lineamientos de Universidad en materia de investigación y ética, los cuales se sustentan en la normativa internacional vigente. Adicionalmente, en el contexto de la pandemia de enfermedad por COVID-19, le recomendamos cumplir con las normas publicadas por el estado peruano.

En tal sentido, esta aprobación carecerá de valor si es que el proyecto de investigación arriba indicado es modificado de cualquier forma. Toda enmienda, añadido, eliminación o eventualidad (eventos adversos, etc.) posterior a la fecha de aprobación debe ser reportado al CIEI-CIENTÍFICA.

La vigencia de la aprobación de este documento es de dieciocho (18) meses (**hasta el 14 de enero del 2022**), periodo en el que puede desarrollarse el proyecto. Cualquier trámite para su renovación deberá ser enviado antes del término de la vigencia de este documento, debiendo suspenderse todo desarrollo hasta que la renovación sea aprobada.

Villa El Salvador, 15 de julio de 2020



 Méd. Fernando M. Runzer Colmenares
 Presidente
 Comité Institucional de Ética en Investigación

T: (051) 610-6736 | Asesoría al postulante
 informes@cientificadelsur.pe | • Campus Villa 2 - Panamericana Sur km 19
 • Calle Centineras 398, Miraflores