





Universidad Autónoma de San Luis Potosí  
Facultad de Medicina  
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en Neonatología

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ  
FACULTAD DE MEDICINA  
**ASOCIACIÓN ENTRE INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS Y DISPLASIA  
BRONCOPULMONAR EN PREMATUROS**

PRESENTA:  
**DR. RAÚL DELGADO VALDEZ**

Director Clínico Dr. Daniel Ernesto Noyola Cherpitel	
Co-Director Metodológico Dr. Francisco Escalante Padrón	
Asesor Clínico Dra. Victoria Lima Rogel	
Sinodales	
Presidente Dra. Carolina Villegas	
Dra. Liz Wendy Baca Rodriguez	
Dra. Cristina Gonzalez Amaro	
M. en C. Ma. del Pilar Fonseca Leal Jefe de Investigación y Posgrado Clínico de la Facultad de Medicina	
Dr. Francisco Jesús Escalante Padrón Coordinador de la Especialidad en Neonatología	
Dr. José Silvano Medrano Rodríguez Jefe del Departamento de Pediatría	



## **AGRADECIMIENTOS**

Gracias a mis Padres, Laura Olivia Valdez y Raul Delgado, promotores de mis sueños, que han estado en todo momento , en cada paso, siempre apoyándome en todos los sentidos, siempre creyendo en mí.

A mis hermanos que me motivan a ser un ejemplo a seguir, y ser mi inspiración día con día.

Al Dr. Daniel Noyola por darme la oportunidad de realizar un protocolo de investigación y otorgar dedicación y su valioso tiempo en ello, a la Dra. Victoria Lima que nunca se cansó en enseñarnos y siempre tuvo fé en nosotros, al Dr. Francisco Escalante por su infinita paciencia y calidez.

Agradezco a la Doctoras Carolina Villegas, Wendy Baca, Ana Ruth Mejía, y Dr. Raul Roque por sus enseñanzas, paciencia y orientación recibida.

A mi novia por ayudarme en todos mis proyectos y guardar siempre un consuelo en días malos.

A mis compañeros que sin ellos hubiera sido muy difícil sobrellevar esto, por que en ellos aprendí no solo academicamente sino humanamente.



## RESUMEN

**Antecedentes:** El citomegalovirus (CMV) es un virus de la familia *Herpesviridae*, el cual puede infectar al recién nacido en el periodo postnatal temprano a través de secreciones cervicales maternas, lactancia materna y hemoderivados. Los recién nacidos prematuros (RNP) son especialmente susceptibles y se ha reportado una asociación entre la presencia de infección por CMV y el desarrollo de displasia broncopulmonar (DBP).

**Objetivos:** Determinar si existe una asociación entre la infección por CMV y DBP en recién nacidos prematuros.

**Diseño del estudio:** Estudio prospectivo, observacional y analítico.

**Métodos:** Se incluyó a RNP y se determinó la frecuencia de DBP definida como la utilización de oxígeno durante 28 días o más. Se obtuvo información clínica de los RNP y muestras de saliva para la detección de CMV mediante PCR. Se compararon las características clínicas entre los pacientes con y sin DBP.

**Resultados:** Entre agosto y diciembre de 2018 se incluyó a 30 RNP en el estudio. La mediana para la edad gestacional (EG) fue de 31 semanas y el peso promedio fue de 1117.5 gramos. Se detectó la presencia de CMV a las 8 semanas de vida o al egreso en tres de los recién nacidos participantes (10%). La incidencia de DBP fue de 86.7% (26 de los 30 participantes). No hubo diferencia significativa en la frecuencia de infección por CMV entre aquellos con y sin DBP (7.7% vs. 25%;  $P=0.72$ ). La EG fue menor en RNP con DBP que en aquellos sin DBP (mediana 31 vs. 32.6 semanas;  $P=0.015$ ). No hubo diferencia en la frecuencia de diagnósticos de síndrome de dificultad respiratoria, neumonía intrauterina o sepsis temprana.

**Conclusiones.** La frecuencia de DBP es elevada en los RNP incluidos en el estudio. No hubo diferencia significativa en la frecuencia de infección por CMV entre los bebés con y sin DBP. Los resultados sugieren que la infección por CMV no contribuye al desarrollo de DBP.



## ÍNDICE

<b>Parte</b>	<b>Página</b>
Título	1
Agradecimientos	3
Resumen	4
Índice	5
Abreviaturas, siglas y acrónimos	6
Índice de cuadros	7
Antecedentes	8
Pregunta de investigación	19
Justificación	19
Hipótesis de trabajo	19
Objetivos	19
Metodología	20
Resultados	25
Discusión	29
Conclusión	32
Referencias bibliográficas	33
Anexos	37



## ABREVIATURAS, SIGLAS Y ACRÓNIMOS

<i>Siglas</i>	<i>Descripción</i>
<b>CA</b>	Corioamnionitis
<b>CMV</b>	Citomegalovirus
<b>CPAP</b>	Presión positiva continua en la vía aérea
<b>DBP</b>	Displasia Broncopulmonar
<b>EG</b>	Edad gestacional
<b>IgG</b>	Inmunoglobulina G
<b>INSURE</b>	Intubar-Surfactante-Extubar
<b>PCA</b>	Persistencia del conducto arterioso
<b>RNP</b>	Recién nacido pretérmino
<b>RNT</b>	Recién nacido a término
<b>VMA</b>	Ventilación mecánica asistida
<b>VPP</b>	Ventilación con presión positiva
<b>SDR</b>	Síndrome de dificultad respiratoria
<b>SVI</b>	Soporte ventilatorio inicial
<b>UCIN</b>	Unidad de cuidados intensivos neonatales



## ÍNDICE DE CUADROS

<b><i>Cuadro</i></b>	<b><i>Descripción</i></b>	<b><i>Página</i></b>
<b>Cuadro 1</b>	Definición de DBP por varios autores	14
<b>Cuadro 2</b>	Definición de DBP- Criterios Diagnósticos (NICDH)	14
<b>Cuadro 3</b>	Factores de riesgo para DBP	16
<b>Cuadro 4</b>	VARIABLES DEL ESTUDIO	21
<b>Cuadro 5</b>	Características generales de los 30 participantes del estudio	25
<b>Cuadro 6</b>	Comparación de características de los recién nacidos con y sin DBP	27



## I. ANTECEDENTES

### 1.1. Introducción

El citomegalovirus humano (CMV) es un virus con genoma de 230 kilobases, miembro de la familia *Herpesviridae*, tiene un diámetro de 200 nanómetros y es llamado así por producir un efecto citopático caracterizado por células agrandadas con inclusiones intranucleares y citoplasmáticas que dan la apariencia clásica de ojos de búho.<sup>1</sup> El genoma del virus consta de ADN que codifica por lo menos 35 proteínas, la cápside contiene 162 capsómeros y la envoltura esta compuesta principalmente de lipoproteínas.<sup>2</sup> En su envoltura se encuentran las glucoproteínas G y H, los antígenos más inmunogénicos capaces de inducir anticuerpos neutralizantes contra el CMV.<sup>2</sup>

El virus puede aislarse en cultivos de fibroblastos humanos tras 1 a 4 semanas de incubación; sin embargo, con el uso de anticuerpos monoclonales por inmunofluorescencia pueden visualizarse resultados positivos 16 a 36 horas después de la inoculación.<sup>2</sup> Su replicación requiere la interacción con la célula huésped mediante receptores y el ingreso al citoplasma a través de la membrana celular envuelto por una vacuola; en el citoplasma pierde su envoltura, se dirige al núcleo e inicia la transcripción del ADN del CMV.<sup>3</sup> La replicación incluye una fase inmediata-temprana, la cual se caracteriza por transcripción limitada de segmentos específicos del genoma de ADN y síntesis de fosfoproteínas necesarias para permitir que continúe la transcripción del resto del genoma; esto sucede en las primeras 2 a 4 horas postinfección. Por otro lado, en la fase temprana se transcriben genes que codifican enzimas necesarias para la replicación directa del ADN viral y en la tardía se liberan viriones infectantes y se traducen proteínas estructurales del virión, lo cual ocurre 36-48 horas después de la infección viral.<sup>3</sup>

La infección del recién nacido ocurre como consecuencia de transmisión intrauterina, intraparto y postnatal.<sup>1</sup> La infección postnatal se adquiere por cuatro vías: a través del contacto con las secreciones cervicales maternas durante el nacimiento, transfusión de hemoderivados, transmisión de fluidos de personas infectadas y leche materna. Esta



última es la principal vía de infección y es más frecuente en prematuros de menos de 32 semanas de gestación y de bajo peso al nacer debido a que cuentan con una menor concentración de anticuerpos transferidos a través de la placenta.<sup>4,5</sup> La infección habitualmente es asintomática, ya que es resultado de una reactivación del virus en la madre y el recién nacido nace con anticuerpos protectores.<sup>5</sup>

En la década de 1970 se aisló por primera vez el virus en la leche materna.<sup>6</sup> El CMV se reactiva en mujeres seropositivas, inmunocompetentes, durante la lactancia. La evidencia de reactivación se detecta más eficientemente mediante PCR (96%) y menos frecuentemente por el aislamiento del virus (hasta en un 80%). La frecuencia de reactivación de la infección durante el embarazo incrementa conforme la gestación avanza: en el primer trimestre se detecta en 5%, en el segundo trimestre de 6 a 10%, y en el tercer trimestre en 28% de las mujeres.<sup>7</sup> Uno de los principales factores de riesgo para la transmisión a través de leche materna es la detección precoz del virus en la leche, aunque el mecanismo de excreción de CMV es desconocido.<sup>5</sup> La excreción del virus parece ser el resultado de un proceso local que se produce en la glándula mamaria, con frecuencia se presenta sin detección de una infección diseminada, y normalmente termina después de aproximadamente tres meses después del nacimiento.<sup>5</sup> La posibilidad de infección postnatal por CMV no se considera una contraindicación para brindar lactancia materna.<sup>8</sup>

La infección por CMV por transfusiones sanguíneas puede producir complicaciones en el recién nacido prematuro. El riesgo es mayor de acuerdo al número de transfusiones y el número de donantes.<sup>5</sup> El uso de filtros leucorreductores es una medida efectiva en su prevención.<sup>5</sup> El riesgo de infección por exposición al virus mediante el tracto genital depende de la seropositividad materna. Tomando en cuenta las distintas vías de transmisión, la infección puede ocurrir en un alto porcentaje de los recién nacidos, en particular los prematuros.<sup>5</sup>

## **1.2. Epidemiología**

El humano es el único huésped para CMV. La prevalencia de esta infección es mayor en países en desarrollo. La seroprevalencia de infección en adultos de Norteamérica es



de 65 a 90%. La infección primaria en mujeres embarazadas es de 2%. El virus puede aislarse en orina, saliva, secreciones cervicales, vaginales, semen, leche materna, lágrimas, hemoderivados y órganos trasplantados.<sup>1</sup> La prevalencia de infección adquirida por CMV es de 12-22% dependiente de la edad gestacional.<sup>5,9</sup>

En la UCIN, la prevalencia de infección adquirida posterior al nacimiento oscila del 12-22%.<sup>5</sup> En algunos estudios la transmisión por transfusiones sanguíneas contaminadas por CMV se reporta hasta en un 13.5%, mientras que por leche materna en 20%.<sup>10</sup> La reactivación del virus es frecuente durante el embarazo. En un estudio, ésta ocurrió en 73 de 76 madres de recién nacidos prematuros (RNP) menores de 32 semanas de gestación o de menos de 1500 gramos de peso al nacer que contaban con anticuerpos contra CMV.<sup>11</sup> La transmisión por leche humana no pasteurizada o congelada ocurrió en el 3 a 7 % de estas bebés; los principales factores de riesgo para la enfermedad sintomática fueron peso extremadamente bajo al nacer y títulos bajos de IgG.

### 1.3. Cuadro clínico

La infección postnatal es generalmente asintomática en el recién nacido de término, gracias a la transferencia transplacentaria de inmunoglobulinas durante el tercer trimestre del embarazo.<sup>12</sup> En contraste, los prematuros tienen una menor cantidad de anticuerpos transferidos y por tanto un mayor riesgo de infección sintomática.<sup>5</sup>

Los síntomas y signos de la infección por CMV postnatal son inespecíficos: apnea, bradicardia, hepatoesplenomegalia, hepatitis, distensión abdominal, trombocitopenia, elevación de enzimas hepáticas y puede confundirse con sepsis bacteriana o por otros virus.<sup>13</sup> La neumonitis y la enteritis son menos frecuentes, pero son presentaciones clínicas características de infección por CMV. Las manifestaciones pulmonares son más frecuentes en la CMV postnatal que la de adquisición congénita. La neumonitis es indistinguible de otros tipos de neumonías como las producidas por *Chlamydia trachomatis* y el virus sincicial respiratorio.<sup>5</sup> En aquellos casos con afección hepática, las transaminasas suelen alcanzar su valor máximo a las 2-3 semanas de infección y disminuyen a valores normales en 5 a 6 semanas.<sup>5</sup> Se ha reportado que los neonatos prematuros con infección por CMV tienen mayor incidencia de trombocitopenia,



neutropenia, y elevación de PCR.<sup>13</sup> Algunos autores han descrito una triada asociada a la infección postnatal por CMV, la cual incluye la presencia de apneas, bradicardia y coloración grisácea.<sup>14</sup> Debe sospecharse de infección adquirida por este virus en un recién nacido prematuro alimentado con leche materna o con el antecedente de haber recibido transfusiones de hemoderivados sin filtro leucorreductor y que inicie con deterioro clínico, con neutropenia, plaquetopenia y hepatoesplenomegalia.<sup>5</sup>

#### **1.4. Diagnóstico de la infección por CMV en el recién nacido**

El diagnóstico de la infección por CMV en el recién nacido se puede efectuar a través de la identificación del virus por cultivo o PCR, o por la detección de anticuerpos IgM específicos. En el caso de la infección congénita, la sensibilidad de la determinación de IgM es aproximadamente del 85%, por lo que la detección mediante PCR es el método de elección para realizar el diagnóstico en el período neonatal. Ésta puede realizarse en diversas muestras, siendo las preferidas la orina y saliva. Las muestras de saliva tienen la ventaja de obtenerse fácilmente y de forma no invasiva; sin embargo, en bebés que reciben alimentación con leche materna, es importante tomar la muestra varias horas después de la lactancia para evitar resultados falsos positivos debido a la posible presencia de CMV en la leche materna. Diversos reportes recomiendan que en estos casos se lleve a cabo la confirmación a través de la detección del virus en orina. Para establecer el diagnóstico de infección congénita las pruebas de detección viral se realizan antes de que el bebé cumpla tres semanas de vida ya que, posterior a esto, es frecuente la detección del virus en recién nacidos que adquieren la infección al momento del parto, a través de la leche materna o por transfusiones sanguíneas. En bebés en quienes se detecta CMV posterior a esta edad y existe duda si la infección es congénita o perinatal, puede realizarse una PCR para CMV en sangre seca en papel filtro tomada al nacimiento (tamiz neonatal) para tratar de establecer el momento en que ocurrió la infección.<sup>15</sup> La PCR cuantitativa tiene diversas ventajas: permite identificar a los pacientes con una carga viral más baja, y permite monitorizar el curso de la infección, así como la respuesta a tratamiento antiviral. Sin embargo, la detección del virus mediante PCR punto final permite establecer el diagnóstico de infección.<sup>16</sup>



Por otro lado, la determinación de IgG es de poca utilidad, ya que el paso transplacentario de estas inmunoglobulinas resultan en una alta frecuencia de detección de éstas en el recién nacido, independientemente de la presencia de infección en el neonato.

### **1.5. Tratamiento**

Existe evidencia limitada sobre la eficacia del tratamiento antiviral en recién nacidos con infección adquirida posterior al nacimiento, siendo el ganciclovir el fármaco que más se utiliza. Éste actúa como un análogo nucleósido de la guanosina, su dosis recomendada es de 12 mg/kg/día, dividido en dos dosis por al menos 2 semanas; se puede llevar hasta 4 semanas en caso que los signos y síntomas no se hayan resuelto, mientras que otros artículos recomiendan hasta 6 semanas.<sup>17</sup> En recién nacidos con infección congénita, la administración de ganciclovir o valganciclovir han mostrado reducir la progresión de la pérdida auditiva. Cuando se evaluó la función auditiva entre pacientes que recibieron tratamiento durante 6 semanas y 6 meses, se encontró un mejor resultado en aquellos que recibieron el tratamiento antiviral durante 6 meses.<sup>18</sup> En diversos estudios el ganciclovir ha mostrado que se modifica el curso natural de la enfermedad. Los efectos secundarios reportados han sido anemia, diarrea y neutropenia. El más frecuente es la granulocitopenia, por lo se debe realizar un control de biometría hemática semanalmente, y se debe suspender si el conteo de neutrófilos absolutos es menor a 500 mm.<sup>3,5</sup> El valganciclovir es una alternativa para estos pacientes, a una dosis de 16mg/kg por vía oral, su biodisponibilidad es del 60% y su uso en neonatos es bien tolerado.<sup>18</sup>

### **1.6. Prevención de la infección por CMV**

Al momento no existe evidencia sobre la efectividad del uso de la inmunoglobulina intravenosa para la prevención de infección por CMV durante el embarazo.<sup>5</sup> El virus puede inactivarse mediante el tratamiento “térmico” de la leche materna; la pasteurización se puede realizar de dos formas, con ciclos cortos y largos de 30 min y 5 segundos respectivamente.<sup>8</sup> Sin embargo, el proceso inactiva los componentes



bioactivos de la leche humana y aunque se ha demostrado que disminuye el riesgo de infección hasta en un 78%, no se recomienda de rutina.<sup>5,12</sup>

### **1.7. Pronóstico a largo plazo**

Se realizó un estudio prospectivo en RNP menores de 1500 g y < 35 SDG infectados por CMV posterior al nacimiento y se comparó con un grupo control no infectado. Se evaluaron secuelas al año y dos años de edad corregida, y no se encontró ningún impacto de la infección viral en cuanto a desarrollo neurológico, pruebas audiométricas, y antropometría.<sup>19</sup> En otro estudio prospectivo se evaluó el desarrollo mental mediante escalas apropiadas para la edad en tres ocasiones durante los primeros 6 años de vida sin encontrar secuelas significativas en el neurodesarrollo; además, ninguno de los bebés evaluados presentó pérdida auditiva a largo plazo.<sup>20</sup> En un estudio realizado en 10 pacientes que adquirieron infección postnatal por CMV, evaluados a la edad de 9 años, no se observaron secuelas cognitivas, neurológicas, auditivas, o conductuales.<sup>21</sup>

### **1.8. Displasia broncopulmonar (DBP)**

En 1967, Northway utilizó por primera vez el término DBP en un grupo de RNP que sobrevivieron a la enfermedad de membrana hialina (actualmente síndrome de dificultad respiratoria (SDR)), expuestos a oxígeno y ventilación mecánica. Esta DBP se conoce con DBP “clásica” y se caracterizaba por daño principalmente de la vía aérea, metaplasia epitelial, hipertrofia del músculo liso y fibrosis parenquimatosa alternada con enfisema.<sup>22</sup>

En 1988 Sheenan y cols. demostraron que la necesidad de oxígeno a las 36 semanas de edad corregida, era un predictor de anormalidad pulmonar, y se definió como enfermedad crónica pulmonar.<sup>23</sup> El término de “nueva DBP” se utilizó en 1999 por A. Jobe, para describir la interrupción del desarrollo pulmonar, con disminución de la septación alveolar normal y alteración del desarrollo vascular (Cuadro 1).<sup>24</sup>

**Cuadro 1.** Definición de DBP por varios autores

Autores	Año	Definición de DBP
Northway	1967	Oxígeno a los 28 días de vida
Sheenan	1988	Oxígeno a las 36 semanas de gestación corregidas.
Modificado de Sheenan (NIH)	2001	Displasia broncopulmonar leve con oxígeno > 28 días pero en aire ambiente a las 36 semanas de gestación corregida. Moderada < 30% oxígeno a las 36 semanas de gestación Severa > 30% oxígeno a las 36 semanas de gestación
Walsh (Fisiológico)	2003	Saturación de oxígeno < 88 % después de 1 minuto en aire ambiente a las 36 semanas de gestación

Las técnicas de ventilación gentil y menos invasiva, uso de esteroides prenatales y tratamiento con surfactante disminuyeron el daño pulmonar e incrementaron la sobrevivencia y mejoró el pronóstico de los recién nacidos de muy bajo peso (<1500g).<sup>24</sup> La “nueva” DBP se define como necesidad de oxígeno a las 36 semanas de gestación. En la fisiopatología la presión positiva intermitente y el volumen corriente alto son las principales causas de daño pulmonar.<sup>24</sup> En el Cuadro 2 se describe los criterios diagnósticos y estadificación de la DBP.

**Cuadro 2.** Definición de displasia broncopulmonar: criterios diagnósticos (NICDH)

	EG < 32 semanas al nacer	EG ≥ 32 semanas al nacer
Tiempo de la evaluación	36 semanas postmenstruales o egreso a casa, lo que ocurra primero	> 28 días, pero <56 días de edad postnatal o egreso a casa, lo que ocurra primero
Tratamiento con oxígeno > 21% por al menos 28 días más:		
DBP leve	Respira en aire ambiente a las 36 semanas o al egreso a casa, lo que ocurra primero	Respira en aire ambiente a los 56 días de edad postnatal o al egreso a casa, lo que ocurra primero
DBP moderada	Requiere < 30% de oxígeno a las 36 semanas postmenstruales o al egreso, lo que ocurra primero	Requiere < 30% de oxígeno a los 56 días de edad postnatal o al egreso, lo que ocurra primero.
DBP severa	Requiere > 30% de oxígeno y/o presión positiva (VPP o CPAP) a las 36 semanas postmenstruales o al egreso, lo que ocurra primero	Requiere > 30% de oxígeno y/o presión positiva (VPP o CPAP) a los 56 días de edad postnatal o al egreso, lo que ocurra primero <sup>22</sup>



### **1.9. Epidemiología de la DBP**

La incidencia reportada de DBP en RNP <32 semanas de gestación varía ampliamente de acuerdo a la unidad de cuidados neonatales, desde 12.3% en la red Neonatal de Canadá, 13.7% en la red israelí, 14.6% en Japón, 26 a 30% en la Red Vermont-Oxford, hasta 68% en la NICHD Neonatal Research Network.<sup>25</sup>

En el Instituto Nacional de Perinatología, la incidencia de DBP en menores de 1500 g oscila entre el 20% y el 40%, y en menores de 1000 g de 40 a 60%.<sup>26</sup> En el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, la incidencia de DBP moderada y grave (egreso con oxígeno) en menores de 1500 g es de 51.2% (Alejandro Hernández Camberos, Tesis 2013). En la evaluación estadística de enero a diciembre del 2018 en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” de 112 pacientes prematuros ventilados con peso menor a 1500 g, el porcentaje de DBP por grupos fue de 60.8% en neonatos con peso de 751-1000, de 46.4% de 1001-1250 g y de 21.8% en el grupo de 1251-1500 g.

### **1.10. Fisiopatología de la DBP**

En el recién nacido, la respuesta pulmonar al oxígeno y a la ventilación mecánica se caracterizan por un desbalance de citocinas pro-inflamatorias y de factores de crecimiento, seguido por un influjo de células inflamatorias hacia el pulmón.<sup>27</sup> Esta respuesta inflamatoria puede ocurrir también in útero, como en los casos de coriamnionitis.

El desarrollo de DBP se asocia a diversos factores, particularmente la deficiencia de surfactante en RNP que desarrollan SDR y con el subsecuente uso de ventilación mecánica y administración de oxígeno. Se han descrito diversos factores de riesgo para el desarrollo de DBP (Cuadro 3).<sup>28</sup>

**Cuadro 3.** Factores de riesgo para DBP

Factor de riesgo	OR/RR (IC 95%)
Retraso de crecimiento intrauterino / peso bajo para edad gestacional	OR 2.65 (2.24-3.12)
Esteroides prenatales	RR 0.86 (0.42-1.79)
Corioamnionitis (CA) y sepsis neonatal	OR 1.07 (0.74 – 1.54)
• Corioamnionitis clínica	OR 1.99 (0.91-4.37)
• Cultivo positivo para <i>U. urealyticum</i> y <i>M. hominis</i>	
• CA histológica sin sepsis	OR 0.58 (0.51-0.67)
• CA histológica con sepsis	OR 1.98 (1.15-3.39)
• Sepsis sin CA	OR 2.71 (1.64-4.51)
Edad gestacional	
• Prematuro con SDR	OR 0.77/semana (0.71 – 0.984)
Peso	
• Prematuro con SDR	OR 0.89/100g (0.86 – 0.94)
Sexo masculino	OR 2.54 (1.50 – 4.28)
Nivel hospitalario de atención neonatal.	RR 0.29 (0.12-0.52)
Ventilación mecánica y oxígeno suplementario.	
• Reanimación con oxígeno. (O2 bajo vs O2 moderado vs O2 elevado)	54.5% vs 59.3% vs 59.4% p>0.05
• Saturación de oxígeno elevada durante la estancia (spO2 85-89% vs 91-95%)	RR 0.99 (0.85 – 1.16)
• Ventilación no invasiva (CPAP temprano vs intubación y VM)	RR, 0.91 (0.82-1.01)
Persistencia de conducto arterioso	
• Cierre farmacológico o quirúrgico de PCA	OR: 1.01, (0.88-1.12)

### 1.11. CMV y DBP

La DBP es una enfermedad pulmonar crónica, definida por la dependencia persistente de oxígeno en el día 28 de vida o alternativamente cuando el recién nacido cumple 36 semanas de vida postconcepcionales.<sup>29</sup> Se ha propuesto el posible papel de diversos patógenos, como *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* y CMV en el desarrollo de la DBP.<sup>29</sup> Sin embargo, no hay un consenso sobre el papel de estos agentes como factores que desencadenen esta patología y no se recomiendan medidas específicas de diagnóstico o terapia a este respecto. En células humanas in vitro el CMV causa una maduración pulmonar retardada y una producción



de surfactante disminuida.<sup>30</sup> Piazzze y colaboradores plantearon la hipótesis de que los neumocitos tipo II infectados por CMV producen menor cantidad de surfactante; en exámenes postmortem los hallazgos patológicos muestran pulmones inmaduros, edema intersticial y vasculitis que pueden elevar las resistencias arteriales pulmonares.<sup>29</sup>

En el caso de CMV existen dos escenarios que pudieran estar relacionados con el daño pulmonar. Por un lado, en recién nacidos con neumonía por CMV es frecuente que se requieran intervenciones como soporte ventilatorio, así como la administración de fracciones de oxígeno altas y ventilación por tiempo prologando, ambos factores asociados al desarrollo de DBP.<sup>4,29</sup> Sin embargo, la presentación de neumonía por CMV en el recién nacido con infección congénita es infrecuente en comparación con la DBP, por lo que, en términos generales, el impacto de este proceso en el desarrollo de DBP parece poco frecuente. Por otro lado, y de mayor frecuencia, puede presentarse la infección postnatal por CMV. Aunque ésta no se manifieste desde el punto de vista clínico y radiológico con neumonitis, puede acompañarse de un proceso subclínico que a la larga, pudiera tener efectos persistentes en diversos órganos, incluyendo el sistema respiratorio. Así, el daño pulmonar puede ocurrir como resultado directo de la infección viral o de una forma indirecta a través de la respuesta inmune al virus.<sup>4,29</sup> Además, la infección persistente por CMV provoca neumonitis necrosante difusa con fibrosis que conduce a la DBP, no solo en neonatos inmunocomprometidos sino también en recién nacidos con adecuada inmunidad. A este respecto, es de relevancia notar que el diagnóstico con frecuencia pasa desapercibido o es tardío cuando la presentación es subclínica.<sup>29</sup>

Una posible asociación entre el CMV y la DBP se observó por primera vez en la década de 1970, donde Whitley y cols. describieron pacientes que desarrollaron neumonitis con daño histopatológico de infección por CMV.<sup>31</sup> Prosch y cols. analizaron muestras de orina y aspirados traqueales de 66 prematuros con muy bajo peso al nacer durante el primer mes de vida; la DBP se desarrolló en 12 % de los pacientes no infectados con CMV, mientras que la presentaron el 29% de los prematuros con infección por CMV.<sup>32</sup> Estudios retrospectivos también encontraron relación entre la infección por CMV



congénita sintomática y la DBP en RNP menores de 32 SDG, donde la DBP se desarrolló en un 27.7%.<sup>30</sup> Sawyer y cols. reportaron en 1987 los resultados de un estudio prospectivo de casos y controles, donde se desarrolló DBP en el 75% de los recién nacidos infectados con CMV postnatal; el diagnóstico de CMV se realizó mediante cultivos de orina para CMV en fibroblastos humanos y el diagnóstico de DBP se realizó radiográficamente. Sin embargo, de acuerdo a los criterios diagnósticos para DBP propuestos en el 2001 sobre el diagnóstico de DBP es difícil extrapolar los resultados a las definiciones actuales de esta patología.<sup>33</sup>

En estudios específicos sobre la relación entre CMV y DBP, se observó que la infección postnatal por CMV en prematuros < 1500 g se asoció a un mayor riesgo de DBP.<sup>4,34</sup> En uno de estos estudios se reporta una asociación de hasta 71%,<sup>4</sup> mientras que en otro se reporta de 73.6 %.<sup>34</sup> Sin embargo, ambos estudios son retrospectivos, y en los dos se realizaron pruebas para CMV postnatal correspondientes en pacientes que presentaban sintomatología clínica consistente con este virus y no de forma sistemática en recién nacidos sin síntomas; de esta forma, no es posible determinar la prevalencia real de infección por CMV tanto en pacientes con y sin DBP, por lo que se necesita más investigación para definir si se presentan secuelas a largo plazo del CMV en la función pulmonar y desarrollar nuevas medidas de prevención para este virus.<sup>4,34</sup>

En un estudio realizado en RNP < 1000 g con CMV postnatal, hijos de madres seropositivas, alimentados con leche materna exclusiva, se buscó la presencia de síntomas en pacientes infectados, y se comparó con un grupo control sin CMV. Solo 3 de 40 pacientes presentaron deterioro ventilatorio y no hubo diferencia alguna con el grupo control en el diagnóstico de DBP.<sup>35</sup> En un estudio prospectivo realizado para analizar los hallazgos encontrados en el ultrasonido transfontanelar se incluyó a RNP menores de 32 SDG, independientemente de la presencia de síntomas, se determinó la presencia de infección por CMV mediante PCR en orina. Se encontró infección por CMV en 39 (12.3%) de 315 recién nacidos; en el 84.6% no se presentó sintomatología. No se observó asociación entre el diagnóstico de DBP y la infección por CMV.<sup>36</sup>



## **II. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿La infección postnatal por CMV se asocia al riesgo de DBP en recién nacidos prematuros?

## **III. JUSTIFICACIÓN**

La infección por CMV es una infección de distribución mundial. La prevalencia de infección postnatal por CMV en recién nacidos es del 12 al 22%, dependiendo de la edad gestacional. La mayoría de los estudios a nivel mundial reportan incidencias de DBP inferior al 30% en RNP y en nuestro hospital ésta es del 43% de los recién nacidos con peso menor de 1500 g. En los estudios publicados existe controversia si existe una asociación entre la infección por CMV y DBP. Es muy importante conocer la frecuencia de infección postnatal por CMV en nuestra unidad y determinar si existe asociación entre ésta y la presencia de DBP en recién nacidos prematuros. De existir una asociación, sería relevante instalar medidas de prevención de esta infección en la unidad de cuidados intensivos neonatales.

## **IV. HIPÓTESIS DE TRABAJO**

La infección postnatal por CMV en RNP se asocia al riesgo de DBP.

## **V. OBJETIVOS**

5.1. Objetivo general:

Determinar si existe una asociación entre la infección postnatal por CMV y DBP en RNP.

5.2. Objetivos específicos:

- 1.- Determinar la frecuencia de infección postnatal por CMV en RNP.
- 2.- Determinar la frecuencia de DBP en RNP.
- 3.- Determinar si existe asociación entre las dos enfermedades en RNP.



## VI. METODOLOGÍA

**6.1. Diseño del estudio.** Observacional, longitudinal y analítico.

**6.2. Lugar de realización.** Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital “Dr. Ignacio Morones Prieto”.

**6.3. Universo de estudio.** RNP < 32 SDG o peso menor de 1500 g, nacidos en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” en el período mayo de 2018 a enero de 2019.

### 6.4. Criterios de selección:

Criterios de inclusión:

- Recién nacidos < 32 SDG o peso menor de 1500 g, que requieran oxígeno, cuyo nacimiento ocurra en área tocoquirúrgica del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.
- Ambos generos.
- Padres que acepten la inclusión al estudio y firmen carta de consentimiento informado.

Criterios de no inclusión:

- Recién nacidos con malformaciones congénitas mayores.
- Recién nacidos con cardiopatías congénitas.
- Recien nacidos con cromosomopatías.

Criterios de eliminación:

- Recién nacidos trasladados a otras salas fuera del servicio de neonatología antes de cumplir la edad para diagnóstico de DBP.
- En los que no sea posible tomar o procesar la muestra de saliva para detección de CMV por PCR.



## 6.5. Tipo de muestreo

No probabilístico, consecutivo y definido de acuerdo a los criterios de selección.

## 6.6. Variables en el estudio

Las variables de estudio se describen en el Cuadro 4.

Cuadro 4. Variables de estudio				
CÓDIGO	NOMBRE	SIGNIFICADO	ESCALA DE MEDICIÓN	VALOR
		Variable dependiente		
DBP	Displasia broncopulmonar	Diagnóstico de displasia broncopulmonar adaptado de la definición de la NICDH: requerimiento de oxígeno >28 días de vida	Dicotómica	0 = No 1 = Si
		Variable independiente		
IPCMV	Infección postnatal por CMV	Detección en saliva del virus por PCR a las 8 semanas de vida o al momento del egreso	Dicotómica	0 = No 1 = Si
		Variables confusoras		
SDG	Semanas de gestación	Edad al momento del nacimiento desde el momento de la concepción	Contínua	Semanas
PESO	Peso al nacimiento	Masa de un individuo en gramos	Contínua	Gramos
SEXO	Sexo biológico	Fenotipo masculino o femenino	Dicotómica	M=masculino F= femenino



### **6.7. Cálculo del tamaño de la muestra**

Estudio piloto que incluyó 30 pacientes. Se realizó un estudio piloto dado que no se cuenta con información acerca de la frecuencia y momento en que ocurre la infección por CMV en el grupo de recién nacidos <1500 g en nuestra institución.

### **6.8. Recolección de datos y muestras.**

Para el ingreso de recién nacidos al estudio, se identificó a los recién nacidos que cumplían con los criterios de selección en el estudio. Se explicó a los padres los objetivos y procedimientos del estudio y se les invitó a participar en el mismo. En aquellos casos que aceptaron participar en el estudio se obtuvo la información clínica (Anexo1) y se llevó a cabo una toma de muestra de saliva mediante hisopado con un cotonete de algodón a las 2, 4 y 8 semanas, o al egreso (en aquellos casos en que esto ocurrió previo a las 8 semanas de vida) para la detección de CMV. El diagnóstico de infección postnatal de CMV se realizó con base en los resultados de detección de las muestras obtenidas a las 8 semanas o al egreso de la sala de neonatología.

### **6.9. Detección molecular de CMV**

La detección de CMV se llevó a cabo en muestras de saliva de los bebés participantes en el estudio, utilizando un ensayo de PCR para detección de UL18. El ensayo consiste en una PCR semianidada; ésta consiste en una reacción inicial que amplifica un fragmento de 1147 pb, el cual es utilizado posteriormente como plantilla para una PCR-semianidada que genera un fragmento de 1080 pb. Los oligonucleótidos utilizados para las PCR son los siguientes: para la PCR #1, forward 5'-CAC ACG GCT AAG AGG ATA CAT C-3' y reverse 5' -ATG GTC ATG GTG TTA TAG CG-3'; para la PCR #2, forward 5' -CAC ACG GCT AAG AGG ATA CAT C-30 y reverse 5' -ATG GTC ATG GTG TTA TAG CG3'. Ambas PCR tienen un volumen final de reacción de 12.5 µL (contiene 0.2mM de dNTPs, 0.5 UI Taq DNA polimerasa, 0.2 µM de cada primer). La PCR#1 utiliza 2 mM de MgCl<sub>2</sub> y 1 µL de DNA extraído del espécimen clínico, mientras que la PCR#2 utiliza 1.5 mM de MgCl<sub>2</sub> y 0.5 del producto de la primera PCR como molde. El programa de amplificación de la PCR#1 incluye un paso de desnaturalización inicial de



2 minutos a 95 °C y 25 ciclos de PCR (10 seg a 95°C, 20 seg 62°C y 30 seg a 72° C), seguidos de un paso final de 5 minutos a 72°C. El programa para la PCR#2 incluye un paso de desnaturalización inicial de 2 minutos a 95°C, 30 ciclos de PCR (10 seg a 95°C, 20 seg a 60°C y 30 seg a 72°C) y un paso final de 5 minutos a 72 °C. Los productos amplificados son sometidos a electroforesis en gel de agarosa al 1.5% marcado con bromuro de etidio, visualizados bajo luz UV y documentados electrónicamente. La detección positiva fue confirmada con un ensayo adicional de PCR que amplifica el gen UL16 de CMV. El ensayo de PCR utilizado amplifica un fragmento de 618pb de UL16 utilizando los siguientes oligos: forward 5'-GCC TGG GTA CTT ATG AGG AGC-3' y reverse 5'-GAT GTC TCT CGC CAA GGT CG-3'. El programa de amplificación utilizado fue el siguiente: desnaturalización inicial a 95°C 5min, 35 ciclos (95°C 30s, 62°C 20s, 72°C 1.30min) y una extensión final de 72°C 5 min. Se realizó electroforesis en un gel de agarosa al 1.5% teñido con bromuro de etidio y se visualizó mediante un transiluminador de luz ultravioleta.

#### **6.10. Análisis estadístico**

El análisis descriptivo se realizó de acuerdo al tipo de variable: las variables continuas se expresan como promedio  $\pm$  desviación estándar o mediana y rangos, de acuerdo a la distribución de los datos. Las variables categóricas se reportan como frecuencias y proporciones.

La comparación bivariada de las características entre los pacientes con y sin infección postnatal por CMV se utilizó la t de Student o la U de Mann-Whitney para las variables continuas, de acuerdo a la distribución de los datos, de acuerdo a pruebas de normalidad y de homogeneidad de varianza. Las variables categóricas se compararon utilizando la prueba de Chi-cuadrada o prueba exacta de Fisher. Una  $p \leq 0.05$  se consideró significativa. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS v 21.



### **6.11. Aspectos éticos**

Se trata de investigación de riesgo mínimo, de acuerdo a lo especificado en el artículo 17 del reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud. La investigación se llevó a cabo tomando en base las normas establecidas para investigaciones de seres humanos marcadas por la OMS y no se transgreden las normas de la conferencia de Helsinki de 1964 y su revisión de 2013, así como a la Ley General de Salud. Se aseguró la confidencialidad de los datos obtenidos al no identificar al paciente por su nombre. Se obtuvo el consentimiento informado de los padres previo a la participación de los recién nacidos en el estudio (Anexo 2). El protocolo de investigación fue evaluado y aprobado por el Comité de Investigación y por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” (Registro 37-18) (Anexo 3).

## VII. RESULTADOS

Se analizaron los datos obtenidos de 30 RNP que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” y que cumplieron los criterios para participar en el estudio durante el periodo que comprendió entre el 1 de agosto y el 28 de diciembre de 2018. El 33.3% fueron del sexo masculino y 66.7% femenino (Cuadro 5). La mediana de la edad gestacional se estableció en 31 semanas. El peso registrado al nacimiento y verificado al ingreso al área de cuidados intensivos tuvo una media de 1117 gramos (desviación estándar, 273). En 27 (90%) de los recién nacidos se presentó el SDR y en 18 (60%) se hizo el diagnóstico de sepsis temprana.

<b>Cuadro 5. Características generales de los 30 participantes en el estudio</b>	
<b>Características</b>	<b>N (%)</b>
Género M/F (%)	10/20 (33.3/66.7)
Peso al nacimiento, media $\pm$ DE; gramos	1117 (273)
Talla, media $\pm$ DE; cm	36.5 $\pm$ 3.5
Perímetro cefálico, media $\pm$ DE; cm	26.4 $\pm$ 1.9
Edad gestacional, mediana (p25-p75); semanas	31 (29-32.6)
Edad materna; mediana (p25-p75), años	25 (21-35)
Vía de nacimiento:	
Cesárea; n(%)	25 (83.3)
Parto vaginal; n(%)	5 (16.7)
Diabetes gestacional; n(%)	3 (10)
Enfermedad hipertensiva del embarazo; n(%)	9 (30)
Corioamnionitis; n(%)	2 (6.7)
Diagnósticos al ingreso del recién nacido	
SDR; n(%)	27 (90)
Sepsis temprana; n(%)	18 (60)
Neumonía intrauterina; n(%)	8 (26.7)
Apoyo respiratorio (días)	
Uso de puntas nasales; n(%)	28 (93.3)
Uso de CPAP; n(%)	24 (80)
Uso de ventilación mecánica; n(%)	16 (53.3)
Uso de casco cefálico/flujo libre; n(%)	19 (63.3)
Duración de utilización de oxígeno; mediana (p25-p75)	48 (30-56.25)



La DBP se presentó en 26/30 (86.7%) de los RNP analizados. Se encontraron diferencias significativas ( $P < 0.05$ ) entre aquellos con y sin DBP en las siguientes variables: edad gestacional al nacimiento, perímetro cefálico y días de oxígeno (Cuadro 6). No se encontraron diferencias significativas en las características maternas, ni en los diagnósticos durante el periodo neonatal entre los pacientes que desarrollaron DBP y aquellos que no presentaron esta complicación. El surfactante se administró en el 25% de las pacientes que no presentaron DBP y en el 30.8% de los que presentaron DBP, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas. Todos los participantes requirieron de administración de oxígeno ya sea por casco cefálico/flujo libre, puntas nasales, CPAP o ventilación mecánica (Cuadro 6).

De los 30 pacientes solo en 15 (50%) de las madres se aplicó un esquema de esteroides prenatales completos; se tomó en cuenta como esquema de esteroide completo el uso de 2 dosis de betametasona o 4 dosis de dexametasona. En 14 el esquema fue incompleto y en una madre no se aplicó. Al comparar entre pacientes con y sin DBP, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la administración de esteroides prenatales ( $P=0.55$ ). Solo 12 (46.1%) de las madres de pacientes que desarrollaron DBP recibieron esquema de esteroide prenatal completo, mientras que 13 recibieron esquema incompleto y en un caso éstos no se administraron; en contraste, tres de las madres de bebés que no desarrollaron DBP (75%) recibieron esteroides completos y la madre de un bebé recibió un esquema incompleto. Tres de los RNP de nuestro grupo de estudio recibieron técnica INSURE (Intubar-Surfactante-Extubar), de los cuales el 100% presentó DBP.

**Cuadro 6.** Comparación de características de los recién nacidos sin y con DBP

Características	Recién nacidos sin DBP (n=4)	Recién nacidos con DBP (n=26)	P
<b>Características antropométricas</b>			
Género M/F; n(%)	0/4 (0/100)	10/16 (38.5/61.5)	0.35*
Edad gestacional, mediana (p25-p75); semanas	32.6 (32.4-35.4)	31 (28.7-32)	0.015 **
Peso al nacimiento, media $\pm$ DE; gramos	1265 $\pm$ 88	1095 $\pm$ 286	0.25 ***
Talla, media $\pm$ DE; cm	38.5 $\pm$ 2.5	36.2 $\pm$ 3.6	0.23 ***
Perímetro cefálico, media $\pm$ DE; cm	28.2 $\pm$ 0.5	26.1 $\pm$ 1.9	0.039 **
<b>Requerimiento de apoyo respiratorio</b>			
Uso de puntas nasales; n(%)	4 (100)	24 (92.3)	1 *
Uso de CPAP; n(%)	3 (75)	21 (80.8)	1 *
Uso de ventilación mecánica; n(%)	1 (25)	15 (57.7)	0.49 *
Uso de casco cefálico/flujo libre; n(%)	1 (25)	18 (69.2)	0.25 *
Días de utilización de oxígeno; mediana (rango)	3.5 (2-5.5)	51.5 (32-57)	<0.001 **
<b>Diagnósticos maternos y del recién nacido</b>			
Enfermedad hipertensiva del embarazo; n(%)	2 (50)	7 (26.9)	0.69*
Diabetes gestacional; n(%)	0 (0)	3 (11.5)	1*
Corioamnionitis; n(%)	1 (25)	1 (3.8)	0.51 *
Administración de surfactante; n(%)	1 (25)	8 (30.8)	1*
SDR; n(%)	4 (100)	23 (88.5)	1*
Neumonía intrauterina; n(%)	1 (25)	7 (26.9)	1*
Sepsis temprana; n(%)	1 (25)	17 (65.4)	0.32 *

\* Estadístico exacto de Fisher; \*\* U de Mann Whitney; \*\*\* t de Student



De los 30 pacientes prematuros en tres (10%) se presentó infección por CMV. Dos de los bebés con infección por CMV desarrollaron DBP, mientras que en uno no se presentó esta complicación. La frecuencia de infección por CMV en el grupo de bebés con DBP fue de 13.5% (2 de 26), mientras que la frecuencia en el grupo sin DBP fue de 25% (1 de 4;  $P=0.72$ ).

Todos los recién nacidos recibieron alimentación mixta (leche materna y fórmula). En total, 17 de los 30 participantes (56.6%) recibieron hemotransfusiones de concentrados eritrocitarios durante su estancia intrahospitalaria, todos con filtros leucorreductores. Ninguno de los pacientes con infección por CMV recibió hemotransfusiones.



## VIII. DISCUSIÓN

La infección postnatal por CMV habitualmente es asintomática, debido a que resulta de una reactivación del virus en la madre. El RN de término nace con anticuerpos protectores que evitan el desarrollo de la infección; sin embargo, los RNP de muy bajo peso tienen una menor cantidad de anticuerpos transferidos a través de la placenta y puede presentar una infección sintomática.<sup>5</sup> Ésta puede ocurrir a través del contacto con las secreciones cervicales maternas durante el nacimiento, ingesta de leche materna, transfusión de hemoderivados ó transmisión de flúidos biológicos de personas infectadas.<sup>5,29</sup>

Nuestro objetivo consistió en conocer si existe relación entre la infección por CMV y el desarrollo de DBP, en RNP menores de 32 SDG ó 1500 gramos, independientemente de la sintomatología presentada. Solo en tres (10%) de los participantes en el estudio se detectó la infección por CMV y no se encontró una asociación entre la infección por este virus y el desarrollo de DBP. En algunos estudios previos se ha reportado la asociación de DBP y CMV postnatal, mientras que en otros no se ha corroborado esta relación. En un estudio en que se reportó una asociación entra la infección por CMV y DBP, no se realizó una evaluación de todos los recién nacidos incluidos en las unidades de neonatología participantes, sino que solo se contó como positivos a aquellos en que se había realizado el diagnóstico durante su estancia en las unidades participantes, lo que correspondió al 0.5% de la población. Dado el análisis retrospectivo, es posible que pudiera existir sesgo ya que es probable que la detección se hiciera predominantemente en pacientes sintomáticos con manifestaciones clínicas y no se descarta que esos factores participen en la presencia de DBP.<sup>4</sup> En un estudio retrospectivo en que se analizaron los factores asociados a la realización de pruebas para detección de CMV en RNP, se encontró que los pacientes en quienes se realizaron pruebas de diagnóstico para identificar este virus fueron de menor edad gestacional que aquellos que no fueron evaluados; además, presentaron descompensación respiratoria, trombocitopenia y ventilación mecánica frecuentemente.<sup>34</sup> Por lo tanto, es necesario que en los estudios que se realicen para



evaluar esta asociación se incluyan recién nacidos asintomáticos, para poder diferenciar el efecto de la infección de la causada por las intervenciones asociadas.

Se cuenta con estudios prospectivos en la literatura, uno realizado en 1987 donde se realizaron pruebas para CMV en todos los RNP con cultivos de orina a los 21 días donde muestra asociación importante de DBP con CMV, presentándose la DBP en un 75%, en pacientes infectados, las limitantes importantes de este estudio, son el diagnóstico de DBP por criterios radiográficos,<sup>33</sup> así como el diagnóstico no realizado de acuerdo a los nuevos criterios de la nueva DBP utilizados desde 1999 donde se caracteriza por menor fibrosis, metaplasia epitelial, y reducción del lecho vascular.<sup>18,21,37</sup> En otro estudio prospectivo, la relación entre la CMV y DBP es del 75%, en pacientes en que se realizaron pruebas sin sintomatología o por sospecha diagnóstica; sin embargo no es significativo ya que la muestra es muy pequeña de 4 pacientes.<sup>32</sup> En un estudio prospectivo realizado en menores de 32 SDG, en el que se llevaron pruebas para CMV postnatal independientemente de la sintomatología, no hubo asociación entre DBP y CMV postnatal.<sup>36</sup> Solo se presentó sintomatología consistente con infección por CMV en 6 de los 39 pacientes en quienes se detectó el virus en este estudio. Ninguno de los bebés con infección postnatal por CMV presentó DBP; por otro lado, llama la atención que a pesar de ser prematuros, el diagnóstico de DBP solo se reportó en 6 participantes. En otro estudio prospectivo, realizado para evaluar el desarrollo neurocognitivo de recién nacidos pretérmino con infección postnatal por CMV, se reportó el diagnóstico de DBP en 8 de 14 bebés con infección por este virus (57%) y en 14 de 41 sin infección (34%); esta diferencia no fue estadísticamente significativa.<sup>19</sup> Estos resultados son consistentes con nuestros resultados, en los que no se encontró asociación entre la infección por CMV y el desarrollo de DBP.

La prevalencia de infección postnatal por CMV se encuentra entre 12-22%.<sup>5</sup> En un estudio retrospectivo se encontró infección por CMV en 6% de los recién nacidos con peso <1500 gramos.<sup>38</sup> Un estudio prospectivo realizado en menores de 32 SDG, en el que se llevaron pruebas para CMV postnatal independientemente de la sintomatología, mostró una incidencia del 12.4% de infección por este virus, similar a la reportada en



nuestro estudio (10%).<sup>36</sup> Estos resultados son de utilidad para conocer la frecuencia de esta infección en nuestra población, así como para la planeación de estudios futuros en relación a esta infección viral. En cuanto al mecanismo de transmisión, no es posible establecerlo con certeza en nuestro estudio. Todos los recién nacidos incluidos en nuestro estudio fueron alimentados con leche materna, la cual no fue sometida a ningún método para eliminar CMV; la transmisión de infección por leche materna infectada se ha reportado entre 38 y 87% de los casos.<sup>6,8</sup> Ninguno de los bebés con infección por CMV recibieron hemoderivados, por lo que se descarta esta vía de transmisión.

La incidencia de DBP en RNP < 32 sdg varía entre distintos reportes. En la bibliografía nacional se reporta entre el 20 y 40%,<sup>26</sup> mientras que en un estudio en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” del año 2013, la incidencia es de 51.2%. La incidencia de DBP en el presente estudio fue muy elevada (86.6%). Esto puede ser deberse, en parte, a la alta frecuencia de SDR en la población de estudio, a la definición de DBP utilizada y a que este es un estudio piloto con criterios establecidos con el objetivo de evaluar el desarrollo de infección postnatal por CMV. La incidencia de SDR es inversamente proporcional a la edad gestacional; se reporta desde 50% en RNP de 30-31 SDG hasta 92% en RNP de 24-25 SDG.<sup>39</sup> De los 26 pacientes que presentaron DBP, 23 (88.4%) contaban con diagnóstico para SDR, y una mediana de 31 SDG. Los pacientes con SDR requieren VMA con presiones elevadas contribuyendo al desarrollo de DBP, por lo que se recomienda que sea a expensas de ciclados y presión, así como mantener volúmenes corrientes bajos entre 3-6 ml /kg.<sup>26</sup> Por otro lado, estudios previos han reportado que, de acuerdo a la definición de DBP utilizada, la prevalencia de este padecimiento puede variar significativamente.<sup>40</sup>

Se utilizó surfactante en 9 pacientes con SDR (9/27), de los cuales el 88.8 % desarrollo DBP, y solo uno (12.2%) no desarrolló DBP, el uso de surfactante se usa entre otros como estrategia ventilatoria para la disminución de DBP en pacientes con SDR.<sup>26</sup> Sin embargo desde el 2013, no está indicado de manera profiláctica en pacientes con SDR, y se sugiere sobre éste el inicio de CPAP temprano.<sup>41</sup> En cuanto al uso del método INSURE, éste se encuentra cada vez más en desuso, ya que no hay reportes



sobre su efectividad, por lo que se aconseja en lugar de la extubación inmediata, mantener en ventilación mecánica por 2-4 horas y posterior extubación en caso de franca mejoría.<sup>3</sup> En los tres RNP de nuestro grupo de estudio que recibieron la técnica INSURE se presentó DBP. Dentro de las estrategias de soporte ventilatorio se busca minimizar el soporte ventilatorio, disminuyendo barotrauma, volutrauma, y atelectotrauma, así como mediante el uso de gases mezclados, humidificados y calentados, ventilación mecánica con parámetros mínimos y el uso de CPAP precoz como soporte ventilatorio inicial.<sup>26,28,37</sup>

En 26 de nuestros pacientes que desarrollaron DBP se usaron esteroides prenatales, en 13 de ellos esquemas incompletos (50%) y en 12 de ellos (46.1%) esquemas completos. Si bien los esteroides prenatales son benéficos en RNP disminuyendo la mortalidad, así como la severidad de la DBP, lamentablemente no disminuyen su incidencia.<sup>37</sup> Por otro lado, en otros estudios se reporta mayor incidencia de DBP con el uso de esteroides ya que pueden detener la septación alveolar y el desarrollo de la microvasculatura pulmonar.<sup>26</sup>

## **IX.CONCLUSIONES**

La frecuencia de infección por CMV fue de 10% y no se encontró una asociación entre la presencia de este virus y el desarrollo de DBP. De relevancia, la prevalencia de DBP en el grupo de estudio fue elevada en comparación a lo reportado en otros centros hospitalarios. Los factores asociados al desarrollo de esta patología se relacionaron principalmente a la baja edad gestacional y podría relacionarse a las patologías asociadas a ésta, como SDR. Por lo tanto, es importante valorar las estrategias ventilatorias, e identificar otros factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de DBP que puedan ser modificados para reducir este padecimiento.



## X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Nassetta L., Kimberlin D., Whitley R. Treatment of congenital cytomegalovirus infection: implications for future therapeutic strategies. *J Antimicrob Chemother* 2009;63(5):862-867.
- 2.- Chou S. Differentiation of cytomegalovirus stang by restriction analysis of DNA sequences amplified from clinical specimens. *J Infect Dis* 1990 162: 2221-2230.
- 3.- Murguía de Sierra T, Sánchez- Reyes B, Sierra-Madero J. Infección congénita y perinatal por citomegalovirus. En: Gamboa- Marrufo JD editor, Infecciones perinatales, México: McGraw Hill Interamericana;1999. 1-18.
- 4.- Kelly M. Benjamin D. Puopolo K. Postnatal cytomegalovirus infection and the risk for bronchopulmonary Dysplasia. *JAMA Pediatr* 2015;169(12):e153785.
- 5.- Alarcón A., Baquero F. Revisión y recomendaciones sobre la prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección postnatal por citomegalovirus. *An Pediatr (Barc)* 2011;74:52-e1-e13.
- 6.- Wai-Tim J, Chyong-Hsin S, Nan-CHang C. Transmission of cytomegalovirus from mothers to preterm Infants by Breast Milk. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:848-851.
- 7.- Omarsdottir Sd. Casper C, Akerman A. Breastmilk handling routines for preterm infants in sweden. A national cross-sectional study. *Breastfeeding Med* 2008;3:165-170.
- 8.- Hamprecht K., Goelz R. Postnatal cytomegalovirus infection through human milk in preterm infants. *Clin Perinatol* 2017;44:121-130.
- 9.- Bialas KM, Swamy GK, Permar SR. Perinatal Cytomegalovirus and varicela zoster virus infections; epidemiology, prevention and treatment. *Clin Perinatol.* 2015;42 (1): 61-75.
- 10.- Goldenberg RL, Culhane, JF, Johnson DC. Maternal Infection and adverse fetal and neonatal outcomes. *Clin Perinatol* 2005; 32: 523-559.
- 11.- Hamprecht K, Maschmann K, Vochem M, et al. Epidemiology of transmission of cytomegalovirus from mother to preterm infant by breastfeeding. *Lancet* 2001; 357:513-518.
- 12.- Balcells C., Botet F, Gayete S. Vertically transmitted cytomegalovirus infection in newborn preterm infants. *J Perinat Med J Perinat Med.*44(5):485-90.



- 13.- Kurath S, Halwachs –Baumann G, Vochem M. Transmission of cytomegalovirus via breast milk to the prematurely born infant: a systematic review. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 1172-1178.
- 14.- Montasser M, Brushan S,. Postnatally Acquired Cytomegalovirus Infection in Preterm Infants: When we Need to Treat?. *EC Paediatrics* 4.1 (2017): 23-29
- 15.- Prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección por citomegalovirus en la edad pediátrica. México: Instituto Mexicano del Seguro Social. Guía de Práctica Clínica. 2012..
- 16.- Hamele M, Flanagan R, Loomis CA. Severe morbidity and mortality with breast milk associated cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:84-86.
- 17.- Marshall B., Koch W. Antiviral for cytomegalovirus infection in neonates and infants. *Pediatr Drugs* 2009;11:309-321.
- 18.- Kimberlin DW, Jester P, Sánchez A y cols. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med* 2015;372:993-43.
- 19.- Jim WT, Chiu NC, Ho CS y col. Outcome of preterm infants with postnatal cytomegalovirus infection via breast milk. *Medicine* 2015;94:e1835.
- 20.- Gunkel J, de Vries LS, Jongmans M. Y cols. Outcome of preterm infants with postnatal cytomegalovirus infection. *Pediatrics* 2018;141(2): e20170635
- 21.- Kumar ML, Nankervis GA, Jacobs IB y cols. Congenital and postnatally acquired cytomegalovirus infections: long-term follow up. *J Pediatr* 1984;104:674-9.
- 22.- Northway WH, Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967; 276:357–368
- 23.- Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics* 1988;82:527–532.
- 24.- Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723–1729.
- 25.- Guaman MC, Gien J, Baker CD, Zhang H, Austin ED, Collaco JM. Point prevalence, clinical characteristics, and treatment variation for infants with severe Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Perinatol* 2015;32:960–967.
- 26.- Hernández ED, Pedro Juan Cullen Benítez PJC, Ruiz ES, Cisneros BG. Displasia broncopulmonar en el recién nacido pretérmino. Revisión bibliográfica. *Anales Médicos*. 2012;57(3):223-231.



- 27.- Shahzad T, Radajewski S, Chao CM, Bellusci S, Ehrahardt H. Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia: when inflammation meets organ development. *Mol Cell Pediatr* 2016;3:23.
- 28.- Jensen EA, Schmidt B. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2014;100(3):145-157.
- 29.- Coclite E, Di Natale C, Nigro G. Congenital and perinatal cytomegalovirus lung infection. *J Matern Fetal Neonatal Med,* 2013; 26(17): 1671–1675.
- 30.- Inagaki K , Blacksheard C, Hobbs C. Bronchopulmonary in very preterm infants with symptomatic cytomegalovirus infection: a propensity score-matched analysis. *J Pediatr* 2019;204:142-7.
- 31.- Koklu E, KARadag A, Tunc T, y cols. Congenital cytomegalovirus infection associated with severe lung involvement in a preterm neonate: *Eur Pediatra* 2009;168 (11) 1409-1412.
- 32.- Prosch S. Lienicke U, Priemer C. Human adenovirus and human cytomegalovirus infections in preterm newborns; no association with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res.* 2002;52 (2) 219-224.
- 33.- Sawyer M, Edwards D, Spector S, Cytomegalovirus Infection and Bronchopulmonary Dysplasia in Premature Infants. *AJDC* 1987;141:303-305
- 34.- Mukhopadhyay S, Meyer S, Permer S, Symptomatic Postnatal Cytomegalovirus Testing among Very Low-Birth-Weight Infants: Inditacion and Outcomes. *Am J Perinatol* 2016 33(9): 894-902
- 35.- Neuberger P, Hamprecht K, Vochem M, y Cols. Case Control Study of Symptoms and Neonatal Outcome of Human Milk-Transmitted Cytomegalovirus Infection in Premature Infants. *J peds* 2005:09-030
- 36.- Nijman J, de Vries L, Koopman -Esseboom C y cols. Postnatally acquired cytomegalovirus infection in preterm infants: a prospective study on risk factor and cranial ultrasonoud findings. *Archives of Child Disease Fetal and Neonatal Edition* 2012;97:F259-63
- 37.- Sola A, Fariña D, Mir r. Recomendaciones del VIII Consenso Clínico de SIBEN para la Displasia Broncopulmonar. *NeoReviews* 18(5); e327-e344 2017
- 38.- Perez A, Valiente A, Acosta B, y Cols. Infección perinatal por citomegalovirus en recién nacidos pretérmino.
- 39.- 41.- Morales D, Reyna E, Cordero G y Cols. Protocolo clínico de atención en el recién nacido con síndrome de dificultad respiratoria. *Perinatol Reprod Hum.* 2015;29 (4) 168-179.



Universidad Autónoma de San Luis Potosí  
Facultad de Medicina  
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en Neonatología

- 40.- Gomez Pomar E, Concina VA, Samide A, Westgate PM, Bada HS. Bronchopulmonary dysplasia: comparison between the two most used diagnostic criteria. *Front Pediatr.* 2018;6:397.
- 41.- Sweet G, Carnielli V, Greisen G. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome. *Neonatology* 2017;111 107-125